

ECOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE D'ALFORT

Année 1931

N° 9

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT VÉTÉRINAIRE

(DIPLOME D'ÉTAT)

Soutenue devant la Faculté de Médecine de Paris en 1931

PAR

COURTEHOUX PIERRE-AUGUSTE-MARIE-JOSEPH

Né à Tannay (Ardennes), le 5 Janvier 1907

Contribution à l'étude

de la

Chimiothérapie de l'Avortement épizootique des Bovidés

JURY

Président : M. LEMIERRE, professeur à la Faculté de Médecine.

Assesseurs : M. LESBOUYRIES } Professeurs à l'Ecole Nationale
M. NICOLAS. } Vétérinaire d'Alfort.

LES PRESSES MODERNES

45, rue de Maubeuge, 45

PARIS

1931

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DE LA

Chimiothérapie de l'Avortement épizootique des Bovidés

ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE D'ALFORT

Année 1931

N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT VÉTÉRINAIRE

(DIPLOME D'ÉTAT)

Soutenue devant la Faculté de Médecine de Paris en 1931

PAR

COURTEHOUX PIERRE-AUGUSTE-MARIE-JOSEPH

Né à Tannay (Ardennes), le 5 Janvier 1907

Contribution à l'étude de la

Chimiothérapie de l'Avortement épizootique des Bovidés

JURY

Président : M. LEMIERRE, professeur à la Faculté de Médecine.

Assesseurs : M. LESBOUYRIES } Professeurs à l'Ecole Nationale
M. NICOLAS. } Vétérinaire d'Alfort.

LES PRESSES MODERNES

45, rue de Maubeuge, 45

PARIS

—
1931

A MONSIEUR LE PROFESSEUR LEMIERRE

Chevalier de la Légion d'Honneur

*Qui nous a fait le grand honneur d'accepter
la présidence de cette Thèse.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR LESBOUYRIES

Chevalier de la Légion d'Honneur

A MONSIEUR LE PROFESSEUR NICOLAS

Directeur de l'Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort

Officier de la Légion d'Honneur

Respectueux hommage.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR MOUSSU

Officier de la Légion d'Honneur

A MONSIEUR LE PROFESSEUR PANISSET

Chevalier de la Légion d'Honneur

A MONSIEUR LE PROFESSEUR COQUOT

Chevalier de la Légion d'Honneur

A MONSIEUR LE PROFESSEUR BRESSOU

En témoignage de notre profonde gratitude.

A TOUS NOS MAITRES DE L'ECOLE D'ALFORT

A MONSIEUR R. MOUSSU

Chef de Travaux à l'Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort

*Qui nous guida dans le choix et l'élaboration
de ce travail.*

Hommage reconnaissant.

Introduction

De nombreux travaux sont venus ces dernières années enrichir l'étude de l'avortement épizootique des bovidés et ont accru l'intérêt déjà très grand des multiples problèmes posés par la maladie.

Pour saisir l'importance de cette maladie infectieuse, il est nécessaire de l'envisager d'un triple point de vue en considérant : les pertes subies par l'élevage, l'extension de la fièvre ondulante d'origine bovine dans certains pays, la difficulté pour le vétérinaire d'instituer un traitement toujours long et souvent aléatoire par des vaccinations répétées et d'imposer des mesures prophylactiques qui doivent être rigoureusement suivies.

L'avortement épizootique est encore aujourd'hui, là où il sévit, « une malédiction », comme le disait CLATER il y a plus d'un siècle et demi.

D'après les statistiques de RINJARD, l'avortement épizootique des bovidés soustrait chaque année à la production animale le quart des naissances escomptées. Ce n'est là qu'une partie de ses dommages. A côté de ses complications, affections localisées, assez rares d'ailleurs, orchites et surtout arthrites qui entraînent la réforme de reproducteurs de valeur, c'est une grande partie de la mortalité des nouveau-nés qu'il faut lui imputer.

La vache qui va avorter conserve un bon état général. Mais l'accident vient-il à se produire, c'est de nouveau

l'origine de pertes importantes et difficiles à réparer pour l'éleveur.

La femelle qui vient d'avorter souvent ne délivre pas. La sécrétion lactée diminue d'un tiers et la stérilité suit fréquemment. Longtemps cette vache hébergera des germes dans sa mamelle; ces bacilles, par décharges intermittentes, s'en iront avec le lait constituer un nouveau danger pour la porcherie annexée à la ferme.

Cette élimination de bacilles de BANG par le lait connue du vétérinaire l'est aussi du médecin. C'est maintenant pour nombre d'auteurs la source de la fièvre ondulante d'origine bovine pour l'homme. Plusieurs relations publiées à l'étranger par CURSHMANN et PRAUSNITZ en Allemagne, par J. A. CHARLES et WARREN en Angleterre, tendent à montrer que souvent la fièvre ondulante d'origine bovine se réaliserait par l'ingestion de grandes quantités de lait cru. PROESCHOLDT en Allemagne recommande la recherche du bacille de BANG dans le lait destiné aux humains. Cette recherche effectuée en même temps pour le bacille tuberculeux est déjà mise en pratique par certains établissements sanitaires en Allemagne; elle servirait à la fois l'hygiène du lait et la prophylaxie de l'avortement épizootique si elle était pratiquée en France par les grandes entreprises qui centralisent le lait pour les grosses agglomérations.

Des cas de fièvre ondulante d'origine bovine sont signalés à l'heure actuelle dans tous les pays. KRISTENSEN, au Danemark, en examinant 2.150 échantillons de sang humain pour la recherche de la fièvre typhoïde ou des affections paratyphoïdes, constate que 222 des sangs exa-

minés donnent une agglutination positive pour le bacille de BANG.

D'après le Docteur MADSEN, la fièvre ondulante serait plus fréquente que la fièvre typhoïde ou paratyphoïde au Danemark. Chose plus grave, POPPE, en Allemagne, signale une réaction d'agglutination positive chez huit femmes venant d'avorter.

KLIMMEN et HAUPT, M. KRISTENSEN et PER HOLM observent des avortements chez des femmes, dans des fermes où sévit l'avortement épizootique des bovidés. LARSON et SEDGWICK pensent même qu'il peut y avoir un rapport entre le rachitisme des enfants et le bacille de BANG pour avoir obtenu 17 pour cent d'agglutinations positives chez des enfants atteints de rachitisme, de tuberculose, d'inflammation des amygdales.

La plupart des auteurs signalent que ce sont surtout les grandes personnes qui sont touchées. Les statistiques de HARDY aux Etats-Unis nous montrent que ce sont les vétérinaires et aussi les ouvriers des abattoirs qui sont le plus fréquemment atteints.

L'étiologie de la fièvre ondulante se complique singulièrement dans les pays où sévissent à la fois l'avortement épizootique des bovidés et la mélitococcie des chèvres et des moutons due à *micrococcus mélitensis*.

Après les audacieuses expériences de BURNET à l'Institut PASTEUR de Tunis, il paraissait démontrer que seul le *micrococcus mélitensis*, malgré ses analogies nombreuses avec le bacille de BANG, était pathogène pour l'homme. Depuis 1924 toute une série d'observations, dont les premières sont dues à Miss ALICE EVANS, ont tendance à identifier les deux germes, à les classer dans la même espèce

« *Brucella* » avec les variétés « *mélitensis* » et « *abortus* ».

Vis-à-vis de cette identité des germes il convient de placer un pouvoir pathogène différent, suivant qu'on envisage *B. mélitensis* ou *B. abortus*. Les cas de fièvre ondulante d'origine bovine sont moins fréquents et moins dangereux, semble-t-il, que les cas de fièvre ondulante d'origine caprine. DUBOIS, en France, envisage la possibilité de vacciner l'homme contre la fièvre ondulante à *mélitensis* avec des souches d'*abortus*. REILLY et COSTE obtiennent des résultats constants dans le traitement de la fièvre ondulante par l'endoprotéine d'*abortus*. Ce serait, certes, l'avantage de cette « parenté microbienne ».

L'extension de la fièvre ondulante pris un tel développement ces dernières années que la *mélitococcie* des chèvres fut ajoutée par le décret du 3 juin 1929 à la nomenclature des maladies réputées légalement contagieuses en matière de police sanitaire des animaux domestiques. Il fut alors question d'y faire figurer l'avortement épizootique des bovidés. Sa diffusion à l'heure actuelle et l'emploi des vaccins vivants qui créent et multiplient les porteurs de germes ne sont pas étrangers à cette persistance de l'avortement épizootique et à la fréquence relative de la fièvre ondulante. D'autre part, des faits comme ceux signalés par JOSÉ VIDAL, en Espagne, engageraient à prendre cette mesure. En 1927, JOSÉ VIDAL rapporte que 41 vaches, sur 90 examinées à l'abattoir de Barcelone, agglutinent à un titre égal *Br. mélitensis* et *Br. abortus*.

En France, cette mesure sanitaire aurait obligé la presque totalité des éleveurs à faire une déclaration dont les inconvénients d'ordre administratif auraient suffi à

faire cacher au vétérinaire sanitaire une grande partie de l'effectif touché. De plus, le commerce des animaux de boucherie eut été fort gêné, sinon quasi totalement empêché.

Avec les pertes aussi sensibles que l'avortement épizootique des bovidés fait subir à l'élevage, avec l'extension de la fièvre ondulante « maladie qui vient », a dit le Professeur NICOLLE, avec la gravité des problèmes nouveaux que soulèvent ces deux affections, leur étude est plus que jamais d'actualité.

Un traitement énergique, sans danger, capable de stériliser l'organisme, est le traitement idéal qu'il conviendrait d'opposer à ces maladies infectieuses. La chimiothérapie paraît répondre à ces avantages. Les résultats obtenus avec la gonacrine (chlorométhylate de diaminoacridine) et le mercurochrome (sel disodique de l'hydroxy-mercurodibromofluorescéine) dans le traitement de la fièvre ondulante et de certaines maladies analogues, leur évolution et les propriétés bactériologiques voisines de leurs agents ont incité M. RAYMOND MOUSSU à essayer un traitement chimiothérapique de l'avortement épizootique des bovidés et à guider nos travaux dans cette voie.

Nous n'avons d'autre prétention que de montrer, après un aperçu des traitements utilisés jusqu'ici, comment nous avons été conduit à tenter la chimiothérapie de l'avortement épizootique des bovidés sur un troupeau infecté et d'en interpréter les résultats.

Nous remercions très respectueusement M. RAYMOND MOUSSU et nous l'assurons de toute notre reconnaissance

et de toute notre gratitude pour nous avoir beaucoup facilité notre tâche et nous avoir permis de nous attacher plus particulièrement à l'étude d'une question qui avait déjà pour nous un très grand intérêt.

CHAPITRE PREMIER

A. — Les traitements utilisés

L'examen des résultats obtenus par les méthodes employées jusqu'à l'heure actuelle montre combien est difficile et longue cette lutte contre l'avortement épizootique des bovidés.

Il serait bien inutile de vouloir classer et qualifier les méthodes de traitement utilisées, il y a un siècle à peine, comme nous le faisons aujourd'hui.

L'avortement épizootique, ou plutôt « l'avortement », était, selon FLANDRIN, « du nombre des maux sur lesquels on n'a que peu de notions, de ceux que le vulgaire attribue à des sorts, de ceux enfin dont les causes restent par conséquent à approfondir et qu'il importe d'étudier avec beaucoup d'attention ».

On devine les moyens simplistes quelquefois, bizarres le plus souvent, qui ont pu être opposés à l'affection. Cependant une méthode qui donnera toujours les meilleurs résultats s'ébauche alors, c'est la prophylaxie.

Les éleveurs prennent déjà les plus grandes précautions pour enlever et détruire le fœtus et les enveloppes. Ils vont parfois jusqu'à pratiquer une brèche dans le mur de l'étable, derrière la femelle avortée, pour y faire passer le fœtus et ses annexes.

a) ANTISEPSIE LOCALE.

Dès que le caractère infectieux fut démontré par les travaux de NOCARD en France en 1886 et de BANG et STRIBOLDT au Danemark en 1896, les vétérinaires essayèrent d'agir directement sur l'agent causal par un traitement basé uniquement sur l'antiseptie des organes génitaux.

Les antiseptiques varièrent avec chaque auteur.

Les douches vaginales recommandées au début par NOCARD, furent vite abandonnées à cause des efforts exclusifs qu'elles entraînaient. « Elles laissent dans l'esprit du propriétaire, dit RAILLET, cette impression que le moyen est plus propre à produire l'avortement qu'à l'empêcher. » L'application de ce procédé est trop longue et trop coûteuse. Il ne peut être utilisé sur un grand nombre d'animaux.

MOUSSU institue une méthode de prophylaxie directe qui a l'avantage de la précédente en combattant l'infection ascendante des organes génitaux des femelles gravides, mais qui, grâce à sa simplicité, n'en a pas les inconvénients. Ce traitement consiste dans l'introduction d'ovules ou de bougies antiseptiques, à base d'ichtyol, dans la cavité vaginale. Là où cette méthode est suivie régulièrement elle donne des résultats certains. Elle ne peut cependant arrêter l'infection sanguine, ni stériliser une vache qui a avorté et qui peut encore avorter.

NOCARD, vers 1894, attache si peu d'importance aux douches vaginales qu'il les abandonne totalement pour insister sur la désinfection externe qui va constituer à cette époque la base commune des diverses méthodes préconisées.

Plusieurs auteurs ont signalé les résultats intéressants obtenus par le traitement local antiseptique de l'appareil génital. TRINCHERA, de l'Ecole vétérinaire de Milan, dit avoir enrayé l'avortement épizootique dans une étable de cinquante vaches laitières par des injections de perchlorure de fer à dix ou vingt pour cent. Sur trente et une vaches infectées de catarrhe utéro-vaginal consécutif à l'avortement épizootique, quinze guérissent complètement de ce catarrhe et restèrent fécondes, par contre sept sont demeurées stériles et neuf se sont améliorées.

Un an après l'institution du traitement, aucun cas d'avortement ni de stérilité ne fut observé. C'était un résultat très satisfaisant. Mais n'était-ce pas une « heureuse coïncidence » ? L'avortement sévissait depuis 1882 dans cette étable. L'année suivante, le nombre des avortements alla en augmentant jusqu'en 1885 où l'on ne vit que très rarement une vache arriver à terme. Le traitement fut entrepris en 1886 et donna des résultats plus apparents que réels; le traitement étant appliqué au cours de la dernière année de l'évolution de l'enzootie, alors que celle-ci allait s'éteindre sans l'aide des injections antiseptiques.

RAILLET, en 1895, remarque, dans une analyse des résultats des enquêtes danoises et anglaises sur l'avortement épizootique des bovidés, qu'il est difficile d'être fixé exactement sur l'efficacité des divers modes de traitement, étant donné que la maladie disparaît d'elle-même dans l'espace de deux ou trois ans.

b) LES VACCINATIONS.

C'est de ce fait important qu'il faut tenir compte encore

dans l'appréciation des résultats que sembleront donner ensuite les différentes méthodes d'immunisation.

L'immunisation passive fut tentée par l'injection de sérum de vaches ayant avorté plusieurs fois. L'état réfractaire que ces femelles présentent n'est pas suffisamment défini pour qu'on puisse attendre de cette méthode des résultats constants.

Des essais de vaccination furent effectués par BANG de 1903 à 1911, par MAC FADYEAN en 1913, par ZWICK et de nombreux auteurs ensuite.

La vaccination par bacilles tués s'est montrée inefficace. Partout, les savants et les expérimentateurs qui se sont intéressés à la vaccination préventive des troupeaux indemnes, la condamnent et cependant elle a eu, elle aussi, d'ardents partisans.

Les injections sous-cutanées de bacilles tués par la chaleur, répétées à quelques mois d'intervalle, ne sont pas capables de provoquer une immunité certaine qui puisse durer neuf mois au moins. L'action d'une première injection faite à une époque voisine de celle de la saillie doit être renforcée par une seconde injection, voire même une troisième, faites dix jours après la première et trois ou quatre mois plus tard.

Il n'est pas possible d'affirmer au propriétaire que la vache en gestation et vaccinée n'avortera pas.

De plus, le vétérinaire n'est souvent appelé dans une exploitation qu'après deux ou trois cas d'avortements successifs. Les femelles gravides sont déjà infectées et l'inoculation de bacilles tués ne pourra vraisemblablement faire regresser l'infection placentaire. Celle-ci est bien établie vers le troisième ou quatrième mois puis-

qu'elle est suffisante, un mois ou deux après, pour arrêter la nutrition du fœtus en altérant les houppes placentaires et pour provoquer l'expulsion du produit.

Sur les femelles non gravides, l'emploi de cette vaccination par bacilles tués est encore moins justifié. L'état de l'utérus permet à cette femelle de résister à toute infection ; ce n'est qu'au moment des chaleurs ou après la fécondation que l'infection s'établira. C'est donc à partir de ce moment qu'il serait nécessaire de donner une immunité suffisante, non pas à l'organisme maternel qui porte toujours des bacilles (qui vont même créer, pour le plus grand nombre des auteurs, un état réfractaire à l'avortement), mais au placenta, aux enveloppes fœtales, comme l'écrivait notre Maître le Professeur MOUSSU.

VAN SACEGHEM, au Katanga, essaya le formol-vaccin. Cet auteur s'inspira des travaux de RAMON et appliqua sa méthode, non sur des toxines microbiennes, mais sur des cultures de bactéries, notamment sur les cultures de *Brucella abortus*. Nous avons là un vaccin constitué par des bacilles tués lentement par le formol.

Pour donner de bons résultats, dit VAN SACEGHEM, le formol-vaccin doit être utilisé à doses massives et répétées à de courts intervalles.

L'auteur recommande les injections sous-cutanées de vingt centimètres cubes de formol-vaccin pratiquées tous les dix jours.

En laissant plus de quinze jours entre deux injections successives on risquerait des réactions de nature anaphylactique. A dix jours d'intervalle les injections peuvent provoquer des chocs capables, à un moment donné de

l'évolution de la maladie, de stériliser l'organisme par la lyse des bacilles. Mais il faut d'abord que la période des injections corresponde avec cette époque de la maladie où les bacilles peuvent être détruits par lyse.

Les résultats d'une telle méthode de vaccination sont incertains. La femelle traitée qui n'avorte pas est-elle guérie? Avortera-t-elle encore? Il est impossible là encore de répondre à ces questions. Au cas où nous admettrions les résultats obtenus, pourrions-nous dire, que nous avons obtenu une immunité réelle et durable, que nous avons stérilisé l'organisme par un phénomène de choc? Il est bien difficile de préciser l'action des vaccins tués et d'en prévoir l'effet.

Ces vaccins tués ont l'avantage de pouvoir être utilisés sur les femelles gravides et de permettre ainsi aux praticiens d'essayer une méthode de vaccination qui s'est révélée inefficace entre les mains d'un grand nombre d'expérimentateurs, et, que seuls les résultats obtenus souvent vers la fin de l'évolution d'une enzootie paraissent encore justifier auprès des éleveurs.

Ceux-ci sont heureux de signaler les bons effets de la vaccination qui semble retarder l'avortement. C'est un fait caractéristique dans la marche de l'avortement épi-zootique des bovidés, connu depuis longtemps, rapporté déjà par HURTEL D'ARBOVAL, en 1838: « L'avortement des vaches, disait-il, a lieu le plus ordinairement plusieurs années de suite et il est toujours plus près de terme dans les dernières années. »

Un autre avantage de la méthode consiste dans la possibilité d'associer aux bacilles de BANG tués d'autres microbes agents d'infections secondaires de l'avortement

épizootique. Les mêmes objections se présentent quant à l'immunité apportée par cette vaccination polyvalente. Les infections secondes sont dues à des germes trop divers. Il est impossible de les prévoir tous et par conséquent de protéger l'organisme maternel contre eux. Il est évident que c'est le bacille de BANG qu'il faut attaquer; il n'est peut-être pas toujours l'agent principal et actif de l'avortement, mais toujours il prépare l'infection secondaire du placenta et de l'utérus.

c) LA PRÉMUNITION.

BANG avait tenté, il y a vingt-cinq ans, une méthode de prophylaxie basée sur l'injection sous-cutanée d'émulsions microbiennes virulentes un ou deux mois avant la saillie.

Le but de cette méthode était de créer l'immunité chez les animaux inoculés, c'est-à-dire de les vacciner. Depuis, les recherches faites en la matière ont montré qu'il ne pouvait y avoir d'immunité vraie. Les animaux traités restent porteurs de germes. Il se produit chez l'animal qui a reçu ces bacilles vivants un état d'infection latente, localisée, semblable à celui dans lequel se trouve les animaux d'une étable après le passage d'une enzootie.

Généralement, les vaches d'une étable infectée acquièrent cet état naturellement après avoir avorté deux ou trois fois de suite. L'injection de bacilles vivants doit, d'emblée, donner cet état à l'animal, le prémunir, et éviter ainsi les avortements qui auraient pu se produire au cours d'une épizootie pendant deux ou trois ans.

Nous avons pu constater dans plusieurs exploitations

où sévissait l'avortement épizootique des bovidés, que cet état de prémunition naturelle n'était pas constant. Des vaches ayant avorté deux ou trois fois vélaient à terme l'année suivante et avortaient à nouveau. C'est dire que la méthode de prémunition n'a pas les prétentions des méthodes de vaccination vraie puisqu'elle peut se trouver en défaut.

Cet état de prémunition transforme les vaches ayant avorté et celles qui ont reçu des bacilles vivants en injections sous-cutanées en porteurs de germes. La méthode de prémunition n'a pas non plus l'inocuité des méthodes précédentes. On sait parfaitement, à l'heure actuelle, qu'en dehors des périodes de gestation, après les avortements successifs et après les injections prémunisantes, les bacilles de BANG vont se localiser dans la mamelle et dans les ganglions supra-mammaires. Par décharges intermittentes, soit par le lait, soit par d'autres voies, ils arrivent dans le milieu extérieur. D'où cette première indication de ne prémunir que les animaux d'une étable infectée. « Il serait criminel d'user, dit VALLÉE, en milieu indemne, dans l'état actuel de nos connaissances, d'un vaccin constitué par un bacille vivant, fut-il atténué. »

Dans l'étable infectée, seules les femelles non gravides pourront recevoir les bacilles vivants. L'inoculation de ceux-ci pouvant provoquer des avortements sur les femelles pleines.

La méthode de prémunition doit laisser s'établir l'avortement épizootique avant de le combattre.

Elle reste impuissante pendant un an pour les animaux en gestation ou devant être fécondés dans un délai de

deux mois au plus. La prémunition ne peut à elle seule empêcher les avortements, il faut recourir à des mesures prophylactiques sévères et astreindre le propriétaire à les suivre toujours. Avant d'appliquer la méthode dans une exploitation, tout l'effectif est soumis aux épreuves de séro-agglutination. Ensuite ces épreuves sont répétées à intervalles variables pour les vaches non infectées ou nouvellement achetées. Il nous semble bien difficile d'imposer une telle méthode aux éleveurs français peu habitués encore à une aussi rigoureuse discipline.

En France cependant, certaines statistiques se rapportant aux résultats obtenus par la prémunition accusent un succès imposant. Le nombre d'avortements passant de 50 à 8 pour cent. Sans tenir compte de l'évolution normale de la maladie, ces résultats sont appréciables. Mais ce sont des résultats locaux, relevés dans chaque exploitation traitée. Le fait d'avoir créé et multiplié les porteurs de germes entraîne non seulement la diminution des avortements dans les troupeaux soumis à la prémunition, mais aussi la persistance de l'avortement épizootique dans toute une région en entretenant les foyers d'infections.

En Allemagne, au Congrès d'Iéna de 1927, tenu par les vétérinaires spécialistes en maladies d'élevage, les débats sur la lutte contre l'avortement infectieux de BANG chez la vache ont souligné la divergence des résultats obtenus jusqu'ici. Une commission élabore un projet de lutte systématique basé à la fois, sur l'examen sérologique préalable de l'effectif, sur la vaccination systématique des troupeaux infectés et sur l'exécution des mesures hygiéniques. Cette commission fait remarquer que cette vaccination

par cultures vivantes doit s'étendre sur deux ou trois périodes de gestation. C'est en principe assurer son succès apparent. Les résultats de cette vaccination dépendent d'ailleurs d'après cette même commission d'un *prophylaxie hygiénique rigoureuse*.

« Il importe, lit-on dans le projet, de documenter les fermiers en ce sens et d'insister sur la nécessité qu'il y a pour eux, d'observer scrupuleusement les directives ci-dessous :

« L'installation d'un local spécial pour les vélages est indispensable; l'éleveur évitera ainsi le danger d'infections massives. »

Les Américains, deux ans plus tard, après de très vastes essais de vaccination par bacilles vivants, déclarent que l'emploi des cultures virulentes est un procédé dangereux. Ils en recommandent l'interdiction dans le rapport du comité chargé d'étudier l'avortement épizootique des bovidés aux Etats-Unis. Laissant les vaccinations dans le domaine de l'expérimentation, le comité demande à tous les vétérinaires d'unir leurs efforts pour prescrire d'une façon unanime des *mesures hygiéniques rigoureuses*.

Au Canada, le docteur GENVOL, dans un rapport au ministère de l'Agriculture en mai 1929, résume ainsi son opinion sur l'avortement épizootique des bovidés :

« La vaccination n'a pas encore donné ce que l'on espérait d'elle et elle n'est aujourd'hui que peu pratiquée, ce dont nous devons nous féliciter, car elle présente des dangers potentiels aussi bien pour les animaux que pour les humains. »

Les nombreux cas de fièvre ondulante d'origine bovine signalés à l'heure actuelle nous permettent d'établir une

relation entre l'extension de cette maladie chez l'homme et les essais de prémunition avec des bacilles vivants et pathogènes effectués pendant des années dans tous les pays.

Les dangers de la prémunition, l'incertitude des résultats, signalés dès 1922 par WILLIAMS, suffisent à l'heure actuelle à baser la lutte contre l'avortement épizootique des bovidés sur une prophylaxie hygiénique qui doit être placée au premier plan.

d) LA CHIMIOThERAPIE.

Les vétérinaires sont toujours intervenus pour essayer d'enrayer ou tout au moins pour diminuer l'infection placentaire afin d'amener le fœtus le plus près possible du terme sur chaque vache pleine d'une étable infectée.

C'est ce que de nombreux praticiens ont essayé par l'emploi de substances chimiques diverses, utilisées en ingestions ou par injections sous-cutanées.

Un des produits les plus couramment prescrits fut l'acide phénique.

BRAUER préconise, un des premiers, les injections sous-cutanées d'acide phénique. Il recommande en même temps une désinfection soigneuse de l'étable et des organes génitaux externes. Les vétérinaires allemands qui avaient appliqué son traitement en ont vanté les effets en termes enthousiastes. Les vétérinaires danois, par contre, accusent un grand nombre d'insuccès. « 37 vétérinaires danois ont essayé la méthode de BRAUER, écrit RAILLET, en rapportant les résultats des enquêtes danoises et anglaises en 1895, 24 parmi ces vétérinaires ont appli-

qué la méthode dans 92 fermes différentes. Les résultats ont été bons dans 47 cas, douteux dans 20 et négatifs dans 25. Les 13 autres praticiens considèrent en général les résultats comme douteux ou négatifs.

Comment s'expliquer de telles différences? tout simplement par ce fait que beaucoup de vétérinaires danois n'ont saisi que le côté secondaire de la méthode. Ils ont insisté sur les injections phéniquées, qui sont vraisemblablement sans valeur, et ont négligé les autres points sur lesquels insiste BRAUER, à savoir *l'isolement et la désinfection*. Et la preuve de ce fait est fournie par les expériences de 21 vétérinaires qui ont abandonné les injections sous-cutanées, n'employant l'acide phénique que pour la désinfection des sécrétions morbides des organes génitaux externes et de l'étable. 14 ont en effet obtenu des résultats favorables, 4 n'ont reconnu aucun effet avantageux et 3 pensent que les bons résultats sont douteux. »

GÉNIN, en France, signale en 1897 les résultats obtenus par les injections de 25 cc. d'acide phénique à 2 pour cent, répétées tous les 15 jours d'abord, puis espacées, dans une étable où l'avortement sévissait depuis 4 ans. « A partir du jour où l'on pratiqua les injections d'eau phéniquée, on ne constata plus un seul cas d'avortement. » C'est encore là un traitement tardif institué lors de la disparition de l'enzootie.

NEUSCH, en 1908, modifie la méthode BRAUER qu'il trouve longue et fastidieuse et administre l'acide phénique pendant 5 à 10 jours aux doses de 1 litre à 1 litre et demi de la solution à 1 pour cent. NEUSCH applique le traitement aux vaches pleines et à celles qui ont déjà

avorté. L'avortement disparaît dans 3 exploitations où les bêtes sont traitées par cette méthode.

FAFIN, en 1905, montre des résultats qui paraissent indiscutables malgré l'intervention tardive. Il signale la disparition des troubles qui laissaient prévoir un avortement prochain, il écrit : « 1° Toutes les vaches injectées ont vêlé à terme. Les symptômes constatés sur la vache suspecte sont complètement disparus, et la gestation a repris son cours régulier pour se terminer par un vélage normal. 2° Une des vaches non injectées était en état de gestation, contrairement à ce que j'avais supposé, elle a avorté au quatrième mois. »

Malgré ces résultats et la conviction de ceux qui les rapportent, la méthode de BRAUER est considérée comme inefficace. Les multiples relations qui sont rapportées à son égard laissent subsister un doute en sa faveur. Si l'acide phénique est abandonné, la chimiothérapie ne l'est pas. Le bleu de méthylène, les métaux colloïdaux, le trypanobleu sont tour à tour essayés.

En 1928 et 1929, SCHUBERT en Allemagne, après onze années d'insuccès avec les vaccins, tente l'emploi du trypanobleu. Lui aussi, comme FAFIN avec l'acide phénique, rapporte la disparition des symptômes qui laissent croire à un avortement prochain. Ceci grâce à deux injections intramusculaires d'une solution à 1 pour cent de trypanobleu faites à trois semaines d'intervalle et à une troisième pratiquée deux mois plus tard. Ces injections assureraient la régularité de la gestation. Il y avait eu 117 avortements dans les 27 exploitations où l'auteur est intervenu, avant l'institution du traitement; après celle-ci 17 avortements se sont produits. Avec un tel résultat global,

nous serions encore tenté d'accorder une certaine valeur à la méthode. Elle est simple et ne présente d'après l'auteur qu'un seul inconvénient : la coloration des tissus aux points d'injection qui peut durer des mois.

Nous ne pensons pas devoir attribuer la diminution du nombre des avortements au traitement. Il y a eu des échecs, des vaches traitées ont avorté peu après les injections. Enfin il est probable que là encore, les résultats du traitement sont dus à l'évolution naturelle de l'épizootie.

Jusqu'ici, toutes les méthodes utilisées pour combattre l'avortement épizootique des bovidés sont caractérisées par la répétition des moyens mis en œuvre : On administrait des douches vaginales durant toute la gestation. Les injections d'acide phénique étaient faites tous les 15 jours. La mise en place des ovules antiseptiques doit être faite tous les 8 ou 15 jours. Les vaccinations sont répétées également deux ou trois fois et, à cause de leurs dangers, elles exigent plus que les autres méthodes une exécution parfaite des mesures hygiéniques. Tout ceci parce que nous sommes dans l'impossibilité absolue d'assurer au propriétaire que telle vache traitée n'avortera pas, parce que nous ne savons pas dans quel état d'infection se trouvent les enveloppes fœtales, qu'aucun symptôme extérieur ne traduit leurs altérations, sauf dans les derniers moments. Toutes les médications sont inefficaces ou insuffisantes pour éviter ou enrayer l'infection placentaire par le bacille de BANG.

Cependant, toutes les méthodes ont eu leurs partisans, car toujours l'avortement disparaît de l'étable traitée. Il faut bien dire que les interventions faites jusqu'ici ont

peu aidé la régression normale et naturelle de l'enzootie. Si l'avortement est disparu pour plusieurs années d'un certain troupeau, il ne l'est pas de la contrée où vit ce troupeau. C'est que nos traitements sont incapables de stériliser les organismes porteurs de germes, ceux-ci sont aussi nombreux et quelquefois ils se sont multipliés.

B. - Justification du traitement chimiothérapique

a) AVANTAGES D'UN TEL TRAITEMENT.

Devant la tenacité de l'avortement épizootique dans les régions où il sévit, devant les difficultés rencontrées pour le combattre, il faut une méthode qui, en dehors de son efficacité, soit simple et sans danger.

La chimiothérapie, par les moyens dont elle dispose, répond à ces avantages.

Nous pouvons porter les agents bactéricides dans l'organisme par une voie d'administration à notre choix; les injections intraveineuses nous permettront de les porter dans les parties les plus reculées de l'organisme. Les substances bactéricides sont nombreuses, leur pouvoir est extrêmement variable d'une substance à l'autre. Il varie encore avec l'espèce microbienne à laquelle il s'adresse. Pour une même espèce microbienne, il varie suivant les conditions multiples dans lesquelles le produit est utilisé.

La chimiothérapie laisse espérer des résultats parce qu'elle paraît être, au premier abord, uniquement une

question de mise au point des doses et des modes d'administration pour une substance chimique donnée sur une espèce microbienne déterminée. La grande diversité des substances microbicides vient étendre ce champ d'essais déjà vaste. M. R. Moussu écrivait à ce sujet en 1928 pour l'avortement épizootique des bovidés : « Peut-être la chimiothérapie donnerait-elle des résultats supérieurs à tout ce qu'on a obtenu jusqu'à maintenant. Si l'acide phénique et le bleu de méthylène n'ont rien donné, ça n'est pas une raison pour ne pas persévérer dans cette voie qui peut être féconde. »

Par l'action de ses agents, la chimiothérapie a la possibilité de jouer un double rôle contre l'avortement épizootique des bovidés.

1° Les substances injectées pourront arrêter l'extension des dommages causés par l'infection au placenta. C'est-à-dire que toute vache en état de gestation et susceptible d'avorter sera mise hors de danger et n'avortera pas. La méthode répond ainsi aux exigences de l'éleveur qui demande des résultats immédiats plutôt qu'une immunité problématique qui ne sera acquise que dans deux ou trois ans.

2° Les substances injectées pourront stériliser un organisme porteur de bacille BANG. C'est-à-dire que la chimiothérapie a la possibilité de supprimer les porteurs de germes.

Ce serait là un traitement idéal s'il donnait ces résultats. Tous les animaux d'une exploitation seraient traités, aucun d'eux ne deviendrait dangereux pour les autres animaux du même troupeau ou de la région. Ce ne serait pas seulement enrayer l'avortement dans une exploita-

tion, mais ce serait détruire un foyer d'infection. La prophylaxie se simplifierait considérablement.

Deux ordres de faits récemment acquis indiquaient de rechercher ce traitement idéal. Ce sont : 1° les résultats de la chimiothérapie sur la fièvre ondulante; 2° l'action bactéricide de certaines substances sur *Brucella abortus*.

b) RÉSULTATS DE LA CHIMIOTHÉRAPIE DANS LA FIÈVRE ONDULANTE.

Aucun des traitements préconisés contre la fièvre ondulante n'a apporté d'aussi surprenants résultats que la chimiothérapie dans le courant de ces dernières années.

En 1925, BALFOUR émit l'idée que le mercurochrome pourrait être employé dans le traitement de la maladie.

GAGE et GRÉGORY réservaient, au début, le mercurochrome pour les cas dus à l'infection par *Brucella abortus*. Ils montrèrent ensuite que ce médicament donne lieu à une forte réaction générale et fait disparaître définitivement la fièvre.

CARPENTER, en 1926 également, rapporte deux cas de fièvre ondulante traités uniquement par le mercurochrome 220.

Dans le premier cas, il s'agissait d'une infection à *Brucella abortus*. On administra 23 centimètres cubes d'une solution de mercurochrome 220 à 1 pour cent, par voie intraveineuse. La température revint à la normale quelques semaines après, mais la température subit des variations nocturnes qui sont souvent vues dans la fièvre ondulante subaiguë.

Le second malade reçut deux injections de mercuro-

chrome, une de 30 centimètres cubes à 1 pour 100 et une de 37 centimètres cubes à 1 pour 100 également. Deux mois après aucun symptôme n'était réapparu. De ces deux observations nous ne pouvons tirer un jugement favorable, du fait des variations thermométriques nocturnes du premier cas.

G. BELYEA, en 1927, donne une observation plus précise et plus détaillée : Une femme de 25 ans, mariée à un laitier depuis 6 ans, ayant eu trois enfants, présente des symptômes qui peuvent se rapporter soit à la fièvre typhoïde, à la malaria, à une invasion streptococcique ou à la grippe. Le diagnostic, assuré par réactions d'agglutination positives à 1/80, 1/160, 1/360, rapporte la maladie à une infection par *Brucella abortus*. Deux vaches de l'étable présentent les mêmes séro-agglutinations à 1/320 de la première semaine de décembre 1926 au 7 février 1927.

Le traitement consista en une injection intraveineuse de 30 centimètres cubes de mercurochrome 220 qui fit tomber la température en trois jours. Dix jours après, la température était remontée. Une nouvelle injection fut faite à la même dose. Une semaine après, la température était normale et il n'y eut plus de récédive.

ROSS et MARTIN rapportent 9 cas de fièvre ondulante, dus à l'infection par *Brucella abortus* ou par *Brucella melitensis*, observés au Salysbury hospital, traités les uns avec le mercurochrome seul, les autres avec le même produit associé à d'autres traitements. Les résultats généraux sont les suivants :

1° Le mercurochrome seul à la dose de 12 centimètres

cubes d'une solution à 2,5 pour 100, entraîne une chute rapide de la température ;

2° Dans les cas où le mercurochrome était combiné avec un autre traitement on avait une guérison permanente.

A la même époque, IZAR apporte des résultats aussi encourageants, obtenus avec le chlorhydrate de diméthyl-aminoacridine sur la mélitococcie humaine. Il suffit d'une dose maxima pour éteindre la maladie. Le plus souvent la guérison est acquise après deux ou trois injections, et, comme avec le mercurochrome quand une première injection est suivie d'une rechute il faut reprendre le traitement. Une nouvelle injection assure l'apyrexie définitive.

POPPE signale l'influence heureuse de la trypaflavine et du néosalvarsan sur l'infection à *Brucella abortus* chez l'homme.

En France, DARRÉ et LAFAILLE, dans une communication à l'Académie de Médecine, décrivent un cas de mélitococcie guéri avec une rapidité inconnue jusqu'à ce jour, écrit BRIMONT, sous l'influence d'injections intraveineuses de trypaflavine. Chez ce malade atteint de fièvre de malte indiscutable, comme l'avait prouvé l'examen clinique, la réaction positive à la mélitine et l'hémoculture, la température a été considérablement abaissée en moins de 24 heures, à deux reprises, à la suite de l'injection intraveineuse de 0 gr. 20 de trypaflavine.

La nouvelle médication obtient de nombreux succès dans le midi de la France avec MM. LEBONNE et AUBERT, JANBON et DUPONNOIS.

Ces derniers signalent un cas de mélitococcie, de plus

de 11 mois, ayant déterminé des lésions ostéo-articulaires au niveau de l'articulation sacro-iliaque gauche et de la colonne dorso-lombaire (érosion des corps vertébraux, ankylose des articulations condyliennes, affaissement des espaces intervertébraux), hyperalbuminose rachidienne de 1 gr. 10; les lésions s'accompagnaient de phénomènes douloureux intenses entraînant une impotence complète du train postérieur.

Après échec de la vaccinothérapie associée à l'actinothérapie infra-rouge, la guérison a été obtenue rapidement par une série d'injections intraveineuses de trypanflavine : retour à la température normale, sédation des phénomènes douloureux, récupération fonctionnelle, guérison anatomique, affirmée par radiographie des lésions de spondylite et de sacro-coxite. Une hémoculture était encore positive au 264^e jour de la maladie.

MM. LISBONNE et AUBERT publient deux observations dont l'une est un très net succès de la médication gonacrinique. Dans l'autre, le traitement, prématurément interrompu, a entraîné une longue phase de régression suivie de reprise du cours morbide.

Plus tard, lors du vingtième congrès français de médecine à Montpellier, ces auteurs confirment les succès rapides obtenus avec la gonacrine sur la mélitococcie; mais ils déclarent que la possibilité d'accidents généraux et locaux empêche jusqu'à plus ample informé de conseiller la généralisation de son emploi.

FONTANEL-GOUËLL, après échec d'un stockvaccin, a traité un cas de fièvre de malte récente successivement par la gonacrine et par l'autohémothérapie. Cette dernière thérapeutique a entraîné une chute immédiate et définitive

de la courbe thermique. L'auteur, dans ce cas, se demande si la gonacrine n'a pas une action préparante.

D'autres produits chimiothérapiques furent utilisés également avec succès contre la fièvre ondulante. SÉVAL rapporte des résultats favorables obtenus par l'association arsenic-organique zinc. HEGLER a obtenu de bons résultats avec le salicylate de soude et le novarsenobenzol contre les infections à *Brucella abortus* chez l'homme. Par contre, dit-il, l'argochrome, efficace dans la fièvre ondulante, paraît sans action dans l'infection à bacilles de BANG.

HOFFMANN ne prête pas une grande action aux vaccins, aux métaux colloïdaux et au mercurochrome, mais il enregistre une diminution considérable de la durée de la fièvre ondulante en utilisant l'acriflavine à deux ou trois jours d'intervalle.

En résumé, deux médicaments ont été utilisés avec succès contre la fièvre ondulante due soit à *brucella mélitensis*, soit à *brucella abortus*: ce sont le mercurochrome 220 et le chlorhydrate de diméthylaminoacridine. Sans connaître leur mode d'action, les résultats obtenus suffisent déjà à permettre leur utilisation sur les animaux infectés par *Br. abortus* ou par *B. mélitensis*.

c) POUVOIR BACTÉRICIDE DE CERTAINES SUBSTANCES SUR *BRUCELLA ABORTUS*.

Le mécanisme de l'action des substances utilisées contre la fièvre ondulante peut consister en un phénomène de choc ou être dû à un pouvoir bactéricide puissant.

Ce pouvoir bactéricide fut étudié in vitro par KRITSCH-WOSKY et E. J. HEROMINUS en 1928.

Ceux-ci recherchaient la valeur chimiothérapique des dérivés de la quinine et de l'acridine à partir de l'optochine, de l'eucupine, de la tryptaflavine et du rivanol.

Les expériences furent tentées sur cinq souches de brucella abortus cultivées en bouillon et sur gélose. Le produit à essayer était ajouté, en quantité convenable, à une culture de 48 heures.

Nous ne retiendrons ici que l'activité de la tryptaflavine bien supérieure à celle des dérivés de la quinine.

L'action empêchante de la tryptaflavine s'exerce au taux de 1 pour 700.000; mais, fait remarquer l'auteur, cette action n'est pas identique sur les cultures en gélose et sur les cultures en bouillon. Le développement n'est pas possible dans celles-ci alors qu'il est empêché dans celles-là.

En comparant l'action de la tryptaflavine sur brucella abortus et sur les streptocoques on constate que cette action est plus marquée sur brucella abortus que sur les streptocoques.

IZAR constate la même activité des combinaisons de l'acridine sur brucella mélitensis. Cette activité serait renforcée par l'irradiation des solutions et l'addition de sérum, en particulier de sérum immunisant.

BIANCHINI, dans une étude très complète, après avoir rappelé les expériences d'IZAR, met au premier plan l'action bactéricide de la tryptaflavine pour expliquer les résultats obtenus par IZAR sur la fièvre ondulante et ceux d'EDWARD et COFFMANN contre l'avortement épizootique des bovidés aux Etats-Unis. BIANCHINI décrit ses propres

expériences tentées avec le néosalvarsan, le novarsenobenzol et la trypaflavine. Il conclut :

« 1° La résistance du bacille de BANG et du micrococcus mélitensis (BRUCE), atténuée in vitro par les produits chimiothérapiques néosalvarsan, novarsenobenzol, trypaflavine, semble devoir être jugée identique par rapport à ces trois produits, pendant que d'autres espèces microbiennes se comportent différemment.

« 2° Le néosalvarsan et le novarsenobenzol montrent un pouvoir inhibant et bactéricide en face des brucella à des dilutions assez voisines (1 pour 10.000, 1 pour 20.000) ; au contraire la trypaflavine semble posséder le même pouvoir à un degré plus élevé jusqu'à 1 pour 1.000.000.

« 3° Les résultats de ces expériences encouragent l'emploi pratique, dans la lutte contre l'avortement épizootique, d'une thérapeutique basée sur la trypaflavine à cause de son pouvoir bactéricide élevé. »

Tous les auteurs s'accordent donc à reconnaître un pouvoir bactéricide intéressant aux dérivés de l'acridine envers les brucella, en outre les variations de ce pouvoir avec quelques modalités apportées aux cultures justifient aussi leur utilisation in vivo.

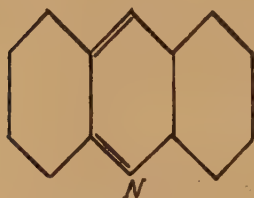
Deux produits, la gonacrine et le mercurochrome 220 influent favorablement et d'une façon identique l'évolution de la fièvre ondulante chez l'homme. Les résultats obtenus jusqu'alors avec eux contre cette maladie, leur pouvoir bactéricide, les indiquaient tout spécialement pour tenter le traitement chimiothérapique de l'avortement épizootique des bovidés.

CHAPITRE II

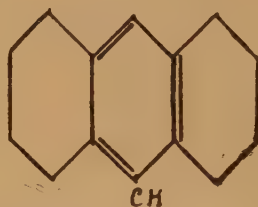
A. - La Gonacrine

La gonacrine ou chlorométhylate de diaminoacridine, tryptaflavine des Allemands, acriflavine des Américains et des Anglais est un corps chimique défini de la série aromatique.

L'acridine, dont elle est dérivée, a une structure chimique voisine de l'anthracène.



Acridine



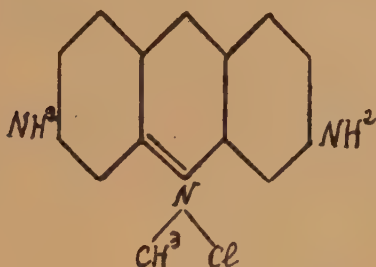
Anthracène

Elle s'en différencie par la substitution d'un atome d'azote à un groupe CH.

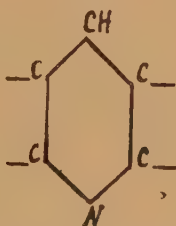
JAUSSON donne ainsi la filiation des dérivés acridiniques à partir du jaune d'acridine: diaminodiméthylacridine.



ERHLICH ayant montré la nocivité des groupes méthyles fixés au carbone, BENDA est amené à préparer la 3-6 diaminoacridine qui est le jaune d'acridine sans ses chaînes méthyliques. BENDA obtint ensuite le chlorométhylate de cette diaminoacridine qui est la gonacrine.



Cette substance est un colorant très énergique, elle est de plus fluorescente. Cette dernière propriété est liée à un groupement spécial dit fluorophore composé par une chaîne hétérocyclique hexagonale en relation avec deux ou plusieurs noyaux benzéniques. Ici le fluorophore acridinique est :



Quant à ses propriétés colorantes, elles ont pour support d'après l'hypothèse de WITT, le noyau de l'acridine désigné sous le nom de chromophore auquel ERHLICH et

HATA attribue des propriétés bactéricides et parasitocides en le désignant sous le nom de groupe toxophore.

Nous avons rappelé quel était le pouvoir bactéricide de la gonacrine pour brucella abortus.

DAVIS et HARREL observèrent dès 1918 son action empêchante sur le gonocoque en milieu albumineux. L'effet antiseptique persistait encore à la dilution de 1 pour 300.000, alors que le protargol cessait d'être efficace à 1 pour 500. Les essais, selon leurs auteurs, se rapprocheraient des conditions thérapeutiques chez les blennorragiques et, mettaient en évidence la supériorité de la diaminoacridine 600 fois plus active que le meilleur des antigonococciques connus.

« Encore que trop artificielle pour inférer de l'épreuve à l'organisme, cette démonstration in vitro, écrit JAUSSON, auquel nous empruntons ces données, établissait aussi la supériorité de l'acriflavine sur 200 colorants parallèlement employés. »

JAUSSON, DIOT et VOUREXAHIS, qui furent les premiers à tenter l'administration par voie intraveineuse de la gonacrine contre la blennorragie, rappellent les essais et l'emploi de l'acriflavine qui furent faits pendant la guerre comme antiseptique du péritoine et des plaies, son utilisation en dermatologie par WERNER à Hambourg.

L'usage des injections intraveineuses de trypaflavine remonte aux travaux de BOHLAND (1918 et 1919) qui montra dans deux mémoires successifs que l'intervention était parfaitement indolore et que le médicament n'irritait jamais le rein. C'est ainsi qu'à l'étranger, l'aminométhylacridine fut employée par voie endoveineuse contre la grippe, les pyelonéphrites par BOHLAND, les septicémies

puerpérales par SALWEN, WILLISH, les méningites par SPIESS URBANTSCHITSCH, FLEISCHMANN, ADLER, les arthrites par MUNLK, MEYER, les endocardites par LESCHK, MARK et OLESDER, enfin l'encéphalite épidémique par BUSS. La somme considérable de ces travaux nous était une garantie suffisante, concluent les auteurs, pour tenter par la diaminométhylacridine la cure intraveineuse de la blennorragie.

Comment va se comporter le médicament dans l'organisme ?

JAUSSON a observé que l'élimination urinaire qui ne provoque aucune perturbation du chimisme rénal s'effectue comme pour le bleu de méthylène et les autres substances colorantes. En général, l'élimination de dix centigrammes de méthylacridine demande un peu plus de 48 heures pour être totale, la coloration de l'urine est immédiate.

TRUC, à la société de biologie, fait remarquer qu'une solution de trypaflavine de 2 centimètres cubes à 0,5 pour 100 injectée à des cobayes suffit pour faire apparaître trente minutes plus tard la fluorescence de l'urine, et, qu'en sacrifiant le cobaye à ce moment, l'examen au microscope binoculaire montre des glomérules sombres; les cellules des tubes contournées et leur lumière présentent la fluorescence jaune verdâtre de la trypaflavine. Certaines plages restent cependant inactives dans la sécrétion. Chez l'homme, l'injection de 5 centimètres cubes d'une solution de trypaflavine à 0,5 pour 100 provoque dix à quinze minutes plus tard une fluorescence jaune verdâtre qui décroît au bout d'une heure et persiste jusqu'à la trente-sixième heure.

Des phénomènes secondaires suivent souvent l'injection. La coloration jaune des téguments peut donner un aspect de faux ictère chez l'homme après plusieurs injections (LEMIERRE, JAUSSON).

Si au cours d'une injection intraveineuse une goutte de la solution se répand dans le tissu conjonctif sous cutané, une vive douleur est ressentie par le patient et un empâtement se développe autour du point d'injection. LEMIERRE constata après la pénétration d'une petite quantité de trypaflavine sous la peau de l'avant-bras, « un gonflement marqué de la région avec rougeur diffuse qui occupa en quelques jours tout le membre, l'épaule, ainsi que la moitié correspondante du cou et de la face. Des taches livides puis de grosses phlyctènes se montrèrent autour du point d'injection, puis il se forma une escarre du diamètre d'une pièce de 2 francs, laquelle en tombant fit place à une ulcération qui mit plusieurs semaines à se guérir ».

Des accidents généraux sont signalés :

Phénomènes de photosensibilisation, coups de lumière acridiniques, qui peuvent survenir de 24 heures à 3 jours après une injection de 5 à 10 centimètres cubes d'une solution à 1 pour 50. Ces accidents sont dus, d'après les expériences de VON TAPPENHEIM et des travaux de BRETTMON cités par JAUSSON, aux radiations de grande longueur d'onde émises secondairement sous l'influence des rayons solaires excitateurs. Ces accidents qui surviennent au visage chez l'homme sont prévenus par l'absorption d'un cachet de 0 gr. 25 de résorcine (JAUSSON et MACERON).

Des phénomènes de choc peuvent survenir lors de l'in-

jection, généralement bénins, ils ne durent que quelques secondes et se répètent toujours chez les mêmes sujets.

LEMIERRE écrit: « Les injections intraveineuses de trypaflavine ne nous ont jamais paru déterminer de phénomènes de choc cliniquement appréciables. » JAUSSION précise que de 15 à 18 secondes après le début de l'injection de 5 centimètres cubes à 1 pour 50, la plupart des malades éprouvent une sensation d'amertume et de brûlure, puis de constriction de la gorge, de congestion de la face et de chaleur périnéale. L'ensemble de ces réactions ne dure guère que 5 à 10 secondes; parfois, lorsque la dose est plus forte, le patient éprouve, 20 à 25 secondes après le début, des palpitations avec angoisse, parfois du vertige, exceptionnellement des nausées; le pouls légèrement accéléré atteint rarement 90 ou 100. En moins d'une minute tout rentre dans l'ordre. « En somme, dit l'auteur, ce que nous nommons choc l'est bien au point de vue physiopathologique, mais ne saurait mériter ce nom en médecine quotidienne. 1.417 injections, dont bon nombre à des taux supérieurs à ceux que nous préconisons, n'ont donné lieu à aucun accident, sinon bénin. »

La médecine vétérinaire a utilisé la gonacrine dans nombre d'affections parmi lesquelles nous citerons la gourme et les affections typhoïdes des chevaux, la fièvre aphteuse, les mammites gangréneuses et streptococciques des bovins.

URBAIN et CHAILLOT ont signalé, en 1929, les résultats intéressants obtenus sur l'infection streptococcique expérimentale du lapin, avec la gonacrine. Les auteurs recom-

mandent son emploi dans le traitement des streptococcies animales.

Dès 1920 des essais de traitement de la fièvre aphteuse étaient tentés avec la gonacrine par MAYER PULLMANN. Ils donnèrent des résultats favorables. HERBEY dit au contraire que le médicament n'a aucune valeur dans la lutte contre la fièvre aphteuse. Une commission hollandaise confirme l'inefficacité de ce traitement.

En 1927, PARRÉRAS HORTA reprend le traitement de la fièvre aphteuse par la gonacrine. Celle-ci est administrée par injections intraveineuses à des doses variant entre 0 gr. 25 et 1 gr. 50 suivant le poids de l'animal. Les résultats sont tels, pour cet auteur, que le médicament réalisa parfaitement « *la thérapia magna stérilisans* » d'ERHLICH.

BOSCHERDT signale cependant des accidents, il croit que le médicament est capable de provoquer des accès épileptiformes et des paralysies.

SCHNOKER, en traitant la mammite gangréneuse de la vache par le proflavine, injecte dans la veine des doses de 500 centimètres cubes d'une solution à 1 pour 1.000 dans le sérum physiologique. Il fait en outre des injections profondes à la limite des régions altérées avec une solution à 1 pour 300 du même produit. il ne signale aucun accident.

GÖTZE, en 1926, rapporte les premières observations du traitement de la mammite streptococcique des bovins par les produits acridiniques. RICHTER et DEMMEL ne recommandent ni l'injection sous-cutanée, ni l'injection intraveineuse de ces substances en raison du gros engorgement qui peut se produire. Le traitement local des

cas bénins par injections dans la mamelle donne de bons résultats. Ceux-ci sont consolidés par l'injection intramusculaire, alors que cette dernière employée seule n'amène pas la guérison.

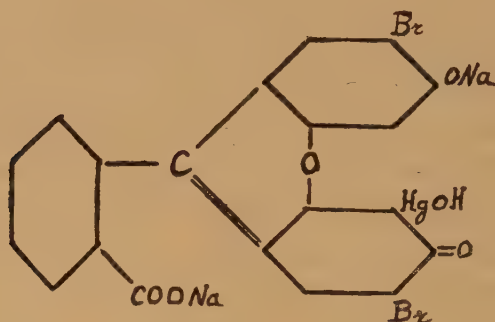
Il nous importait de connaître la dose cliniquement utile à injecter. LIENGME a montré que la dose maxima de trypaflavine tolérée par le cobaye était de 0 gr. 02 et de 0 gr. 04 pour le rat par kilogramme de poids vif. Chez l'homme des doses de 5 à 6 milligrammes (TRUB), 1 centigramme (MARK et OLESKER), 16 milligrammes furent utilisées. WILLISH, qui a injecté 15 milligrammes tous les jours dans un cas de fièvre puerpérale, a vu la mort survenir. Il a constaté à l'autopsie un foie jaune atrophique et une ulcération du duodénum, symptôme que LIENGME a observé sur des animaux qui ont survécu assez longtemps à l'injection de trypaflavine pour présenter des lésions.

Ces ulcérations, ajoute l'auteur, s'expliqueraient par le fait que la bile élimine cette substance en proportions importantes. Ainsi le taux utile étant de 1 centigramme par kilogramme, la marge de sécurité est très faible, car il faut considérer que 4 centigrammes par kilogramme sont un peu supérieurs à la dose tolérée par l'homme sain.

D'après ces données il ressort que la gonacrine a été utilisée dans des affections diverses en raison de son pouvoir bactéricide. La voie intraveineuse est presque toujours préférée aux autres voies pour l'administration du médicament. Elle n'a pas de graves inconvénients.

B.- Le Mercurochrome 22C

Le sel disodique de l'hydroxymercuodibromofluorcéine ou mercurochrome est un corps chimique de la série des phthaléines. WHITE en donne la formule suivante :



Il se rattache par sa formule à l'éosine dont il possède, grâce à ses groupements chromophores et auxochromes, les propriétés tinctoriales et pénétrantes. L'observation microscopique directe du produit, rendue possible par sa couleur rouge vif, a montré qu'il se diffuse rapidement dans les couches supérieures des muqueuses lorsqu'on l'instille dans le rein et la vessie. Les essais bactériologiques ont démontré que le mercurochrome est beaucoup plus actif que les autres agents désinfectants tels que les protéines argentiques. Son action bactéricide s'exerce d'une façon très rapide contrairement à d'autres antiseptiques et aux colorants dérivés de l'acridine. A l'inverse de ceux-ci, le mercurochrome voit sa valeur bactéricide diminuée dans les sérums.

Le mercurochrome 220 fut préparé en 1918 avec l'idée spécifique, dit WHITE, que son inocuité, sa valeur bactéricide et surtout son pouvoir pénétrant le rendait apte au traitement de la gonorrhée. Les brillants résultats obtenus au début ne se renouvelèrent pas toujours. Les premiers succès observés dans les infections du rein et de la vessie se sont vus, par contre, facilement confirmés.

HILL et COLSTON, dès 1923, étudient l'action bactériostatique de l'urine après injections intraveineuses de mercurochrome chez les lapins normaux. Cette action empêchante de l'urine sur la croissance bactérienne a été observée par ces auteurs, après l'injection intraveineuse de 1, 2 et 5 milligrammes de mercurochrome par kilo de lapin. L'urine bactéricide a été obtenue par une seule injection de 1 milligramme par kilo dans un cas et une seule injection de 5 milligrammes dans un autre.

YOUNG a montré que l'injection intraveineuse chez le lapin, à la dose de 5 milligrammes par kilogramme, était suivie une heure après de la pénétration du produit dans le poumon. FREEMAN et HOFFE enregistrent de nombreux succès dans le traitement de la broncho-pneumonie par le mercurochrome. La mortalité passe de 32,5 pour cent à 8 pour cent.

EDMUNDO ESCOMEL, au Pérou, considère le traitement du typhus exanthématique par l'injection endoveineuse de mercurochrome comme spécifique.

Après ces applications multiples en injections intraveineuses et comme antiseptique général nous citerons son pouvoir bactéricide vis-à-vis du gonocoque, 40 fois

supérieur à son action sur le bactérium coli (SCHWARTZ et DAVID).

De nombreuses observations sont rapportées sur le traitement de la blennorrhagie par les injections intraveineuses de mercurochrome, WILLS signale, en 1929, la rapide disparition des symptômes dans tous les cas. Dans ces observations nous relevons des phénomènes secondaires à l'injection intraveineuse du mercurochrome. Cependant, la gravité des réactions ne se proportionne pas à l'importance de la dose. Ces réactions consistent en frissons, nausées, astralgie et fièvre. La température monte parfois à 40°,6, six heures après l'injection. Dans 3 cas, sur 10 rapportés par WILLS, une stomatite est apparue après la quatrième injection. Ceci s'explique par la teneur élevée (23 à 24 pour 100) en mercure du médicament et par la dose totale de mercurochrome administré qui atteignait 9,6 milligrammes par kilogramme de poids. Cette dose est presque 10 fois supérieure à celle utilisée par le Docteur AVALOS MALAGA, cité par ESCOMEL qui n'avait jamais constaté de réaction hémoclasique. De même au Salyslury Hospital, les doses totales utilisées contre la fièvre ondulante étaient de moitié inférieures à celles utilisées par WILLS.

Ces données confirment l'étude expérimentale faite par HILL et COLSTON qui avaient observé que la dose critique était voisine de 10 milligrammes par kilogramme de poids. A cette dose le mercurochrome produit chez les lapins une violente diarrhée.

Comme la gonacrine, le mercurochrome a une toxicité qui apparaît quand on administre des doses voisines

de 1 centigramme par kilogramme de poids vif. Les doses les plus couramment injectées par voie endoveineuse sont un peu inférieures à 5 milligrammes tant chez l'homme que chez les animaux pour les deux médicaments.

Le pouvoir bactéricide de la gonacrine et du mercurochrome, le taux utile auquel ils furent utilisés, les résultats obtenus dans la fièvre ondulante, la blennorragie, et d'autres infections étant connus, il nous faut choisir les modalités du traitement de l'avortement épi-zootique des bovidés.

Pour ce faire nous allons étudier les modalités des traitements appliqués aux infections précédentes.

CHAPITRE III

Chimiothérapie des septicémies intermittentes

« Les maladies infectieuses dues aux bactéries sont peu influencées par les médicaments chimiques et jusqu'ici on n'a éprouvé que des déboires dans cette voie, disait FOURNEAU en 1924. Toutefois, dans ces derniers temps il semble que des progrès ont été réalisés, en particulier avec certains dérivés de la quinine et les matières colorantes de la série de l'acridine. »

Si les résultats obtenus, *in vitro*, sur les agents de certaines infections sont favorables cela ne veut pas dire que nous arriverions avec un produit donné à stériliser un organisme infecté. Les nombreuses observations cliniques qui ont été recueillies jusqu'alors ne nous permettent pas d'affirmer l'influence heureuse d'un médicament sur une lésion infectieuse. Le mode d'action de ce dernier n'est pas encore suffisamment connu pour le faire.

C'est ainsi que LEMIERRE, en 1923, malgré des succès surprenants obtenus au moyen de la trypaflavine sur des infections graves, staphylococcémies, streptococcémies, affections typhoïde, ne reconnaissait qu'une action douteuse à ce produit.

Nous connaissons également les succès de la médication acridinique sur les méningococcies, la gonococcie et la fièvre de Malte. Ce sont ces trois infections qui sous le nom de septicémies intermittentes sont différenciées par REILLY et COSTE des septicémies vraies.

Ces septicémies intermittentes présentent pour nous un intérêt particulier quand nous les comparons à l'avortement épizootique des bovidés. Nous reconnaissons, en effet, deux caractères communs à ces quatre infections:

1° Les organismes infectés ne se débarrassent que très difficilement des germes qu'ils hébergent tout en conservant un excellent état général.

2° Toutes ces infections ont des affinités spéciales pour divers organes. Les articulations par exemple sont souvent touchées lors de l'une quelconque de ces infections.

La méningococcie, la gonococcie et la fièvre de malte cèdent aux médications de choc, à la protéinothérapie ; rapidement dans la première et la dernière, plus difficilement dans la blennorrhagie à cause de ses lésions plus accentuées. Mais pour obtenir une telle guérison il faut attendre que la maladie ait évolué, qu'elle soit parvenue à un point de maturation suffisante, disent REILLY et COSTE, pour permettre la lyse des germes sous l'action du choc. Les auteurs concluent leur étude ainsi : « Pour précieux que soient de tels résultats la nécessité d'attendre la phase de sensibilisation en diminue parfois l'intérêt, sans grand inconvénient dans la fièvre de malte qui n'expose guère à des complications menaçantes et où souvent le malade n'arrive au médecin qu'assez tard; cette infériorité est plus grave en ce qui concerne les infections à méningocoques. Le risque

constant des méningites qu'elles font courir au malade réclame un traitement abortif et précoce. La chimiothérapie semble aujourd'hui en demeure de le fournir. »

L'avortement épizootique des bovidés réclame la même intervention d'urgence. Nous ne devons pas laisser les avortements se produire sous prétexte de donner aux animaux infectés un état de prémunition plus ou moins aléatoire. Il n'est pas permis de demeurer dans l'expectative en face d'animaux en état de gestation et menacés par l'avortement.

Ces caractères communs, cette parenté, de l'avortement épizootique des bovidés et des septicémies intermittentes nous conduisent à étudier la chimiothérapie de ces dernières.

a) MÉNINGOCOCCÉMIES.

REILLY et COSTE rapportent une observation de FRIEDMANN et DEICHER qui, en 1925, avaient guéri un malade atteint d'une méningococcémie de forme pseudo-palustre par deux injections, l'une de 0 gr. 3 et l'autre de 0 gr. 5 de trypaflavine.

En 1928, DARRÉ, AALBOT et LAFAILLE décrivent deux cas de septicémie méningococcique subaiguë prolongée, de forme pseudo-palustre qui, après avoir résisté pendant plusieurs mois aux traitements les plus judicieux, ont été guéris avec une rapidité surprenante par des injections intraveineuses de trypaflavine. Le sujet malade depuis le 1^{er} novembre 1927 entra à l'hôpital le 17 novembre. L'hémoculture montre une méningocoque du type B. La sérothérapie antiméningococcique intrarachi-

dienne et intramusculaire échoua, les injections intraveineuses d'électragol, le vaccin anti-Ducrey intraveineux, un autovaccin (18 injections) furent sans résultat. Le 12 janvier une injection intraveineuse de tryptaflavine, 0 gr. 40, est suivie d'une chute de la température; tous les symptômes disparaissent.

On injecte cependant, écrivent les auteurs, 0 gr. 50 de tryptaflavine le 24 janvier et le 2 février. Le malade sortit le 27 février en très bon état.

Dans la seconde observation le malade, atteint depuis le 10 mars, entre à l'hôpital le 26 avril. La sérothérapie antiméningococcique, la vaccinothérapie sous-cutanée, les injections intraveineuses d'électragol et de salicylate de soude échouent. Le 3 mai une injection intraveineuse de tryptaflavine est pratiquée. La température qui était tombée le 4, remonte le 5 mai. Une injection intraveineuse de 0 gr. 20 de tryptaflavine est faite le même jour. A partir du 6 mai la température revient à la normale, la douleur et l'éruption disparaissent. Des injections de tryptaflavine sont répétées aux doses de 0 gr. 30 le 9 mai et de 0 gr. 40 le 14 mai. Le malade sort guéri le 6 juin.

Dans les deux cas les injections intraveineuses de tryptaflavine ont jugulé en 24 heures une infection qui durait depuis deux mois et demi dans l'un et depuis deux mois dans l'autre. La dose active de tryptaflavine a été de 0 gr. 40 pour le premier et de 0 gr. 20 pour le second. Les auteurs conseillent de commencer par une injection de 0 gr. 20 et de faire ensuite à 3 ou 4 jours d'intervalle, même si l'apyrexie existe, une deuxième injection de 0 gr. 30 et une troisième de 0 gr. 40. Enfin DARRÉ, ALBOT et LAFAILLE concluent : « Les faits sont

suffisants pour montrer la rapide et complète efficacité de la trypaflavine dans les septicémies méningococciques, en opposition avec l'action inconstante, passagère ou nulle de toutes les autres méthodes employées jusqu'ici.

REILLY et COSTE relatent également deux cas de méningococcémie. Dans l'un, du type pseudo-palustre, qui avait résisté au sérum homologue (méningocoque B) ainsi qu'à l'endoprotéine employée trop précocement dès le septième jour de maladie, la gonacrine injectée un jour sur deux à la dose de 5 cc. espaça les accès. Leur suppression fut obtenue dès qu'on se mit à répéter quotidiennement les injections.

Dans l'autre cas une méningococcémie de forme typhoïde bientôt transformée en un type pseudo-palustre et escortée d'une arthrite de la hanche, avait fait suite à un premier stade méningé. La méningite purulente avait cédé sans sérum à quelques injections rachidiennes d'endoprotéine méningococcique et le liquide était redevenu normal.

Mais l'infection sanguine ultérieure résistait aux injections sous-cutanées d'endoprotéine. Une injection isolée de 5 cc. de gonacrine n'empêcha pas le retour d'un accès le surlendemain, on institua alors une cure de trypaflavine par injections quotidiennes de 5 cc. et la maladie fut coupée net.

VEILLON, RENÉ MARTIN et ETIENNE ROUX signalent le succès qu'ils obtinrent dans un cas de septicémie à méningocoques, de forme pseudo-palustre, qui durait depuis trois semaines et qui fut guérie d'une façon défi-

nitive et avec une rapidité remarquable par la chimiothérapie.

« Le sujet était entré à l'hôpital le 11 mai 1929 souffrant depuis deux semaines. Le 16 mai, 0 gr. 10 de jaune d'acridine fut injecté par voie veineuse. L'accès, survenu quelques heures après l'injection, fut moins dramatique que les précédents et la température ne s'éleva pas au-dessus de 38°4. Le lendemain et le surlendemain les accès ne semblèrent pas modifiés. Le 19 mai une nouvelle injection intraveineuse de 0 gr. 20 de jaune d'acridine est pratiquée; après cette seconde injection la température resta toujours au-dessous de 37° et aucun accès même ébauché ne se produisit depuis cette date. Néanmoins pour prévenir toute rechute nous avons pratiqué le 21 mai et le 27 une nouvelle injection intraveineuse de 0 gr. 20. Le 8 juin le malade sort complètement guéri. »

Nous citerons encore une observation de CHAVANY, ARNAUDET et GAILHARD où ces auteurs obtinrent la guérison d'une méningite cérébro-spinale à méningocoques du type A traitée uniquement par la trypaflavine en injections intrarachidiennes. Celles-ci étaient faites aux doses de 2 à 5 cc. d'une solution de trypaflavine à des dilutions variant entre 1/50.000^e et 1 pour 5.000. Une rechute survenue le neuvième jour fut arrêtée en deux jours.

Des injections intraveineuses de 0 gr. 10 étaient faites accessoirement. CHAVANY, ARNAUDET et GAILLARD font remarquer que la voie d'introduction du médicament par injections aux divers étages du névraxe n'est peut-être pas étrangère au succès de cette thérapeutique.

Nous rapportons toutes ces observations pour retenir la guérison rapide qui survient dans tous les cas. Cette guérison serait-elle due à un phénomène de choc ? Son apparition brutale pouvait le laisser supposer. Aucun des auteurs cités ne signale d'accident secondaire à l'injection. Il n'y a pas de réaction générale de l'organisme après cette injection.

D'autre part, les résultats obtenus par VEILLON, RENÉ MARTIN et ETIENNE ROUX à une époque relativement proche du début de la maladie, où la médication de choc est vouée à l'insuccès, comme le disent REILLY et COSTE, tendent plutôt à faire attribuer à la chimiothérapie acridinique un pouvoir stérilisant. Des expériences de ces derniers auteurs le prouveraient.

« Les colorants de la série de l'acridine sont doués d'un pouvoir empêchant assez élevé vis-à-vis du méningocoque comme du gonocoque; *in vitro*, incorporée à la gélose ascite dans la proportion de 1 pour 200.000, la gonacrine retardait de trois jours la culture d'un de nos méningocoques de collection entraîné à pousser sur les milieux artificiels. Elle l'entravait définitivement à partir de 1 pour 20.000. Il ne s'agit que d'une action d'arrêt; le même germe laissé en contact avec une solution physiologique contenant 1 pour 2.000 de colorant n'était pas tué et poussait ultérieurement sur gélose ascite. Malgré cela, cette action empêchante apparaît suffisante, *in vivo*, pour faire disparaître le méningocoque. Il existe un moyen direct et expérimental de le prouver chez l'homme. On sait avec quelle difficulté on débarrasse les porteurs de germes de leurs méningocoques, nombre d'antiseptiques, actifs sur ce microbe *in vitro*, restent

impuissants à le déloger d'un pharynx infecté. Le sérum antiméningococcique desséché, le procédé de VINCENT et BELLOT (inhalation d'iode, de gaiacol, d'acide thymique pendant 4 à 5 jours, gargarisme à l'eau oxygénée, attouchements des amygdales à la glycérine iodée) indiqué comme le plus efficace par DOPTER, donnent malgré tout d'assez fréquents déboires. Or la gonacrine en attouchements pharyngés et en instillations nasales deux fois par jour (solution 1/250^e) nous a singulièrement procuré la désinfection immédiate du pharynx. »

Il semble donc difficile de nier cette action bactéricide de la gonacrine dans les méningococcies. Son administration par voie veineuse ou même intrarachidienne aide évidemment sa diffusion rapide dans l'organisme.

b) LA BLENNORRAGIE.

La blennorragie cède moins facilement aux médications de choc que les méningococcémies. JAUSSON écrivait en 1925 : « L'action des vaccins est d'autant plus grande que l'on s'éloigne du début de l'urétrite pour être franchement efficace en matière de métastase et de propagation viscérale ». Nous retrouvons là encore les mêmes termes qu'emploient REILLY et COSTE pour les méningococcémies. Il y a aussi intérêt, ici, à s'adresser à une méthode efficace dès le début de l'infection qui puisse aider beaucoup la prophylaxie en stérilisant le milieu infecté.

« Pour cela, écrivaient JAUSSON, DIOT et VOUREXAHIS, c'est à la voie intraveineuse qu'il faut s'adresser. En effet, le but à atteindre est la stérilisation des glandes

périurétrales, en prenant cette désignation dans le sens le plus large du terme. Or, ces glandes, ces anfractuosités de tout ordre (lacune de MORGAGNI, follicules urétraux, glandes de LITTRE, alvéoles prostatiques, glande de COWPER ont pour commun caractère d'être inaccessibles par voie externe. L'adduction sanguine d'un médicament paraît la seule réalisable. Cependant l'accès possible des germes urinaires amène des infections secondaires qu'une vaccinothérapie ne peut prévoir toutes, ni partant guérir.

« C'est pourquoi la chimiothérapie intraveineuse nous a paru particulièrement digne d'intérêt. »

N'est-ce pas une raison de plus, pour nous, de choisir un tel mode de traitement contre l'avortement épizootique des bovidés ?

Les résultats obtenus par JAUSSION nous y encouragent en justifiant la citation précédente.

Nous avons rappelé le pouvoir bactéricide de la gonacrine vis-à-vis du gonocoque.

JAUSSION utilisait la gonacrine en solution dans l'eau distillée aux taux de 1 pour 200, 1 pour 100 et 1 pour 50.

« La pratique de 1.417 injections, dit l'auteur, nous a conduit à utiliser des concentrations plus élevées et des volumes moindres et nous nous tenons pour le présent à 5 cc. d'une solution à 1 pour 50. » Ces injections sont faites trois fois par semaine. Le nombre des injections n'est limité que par l'obtention de la guérison, l'expérience prouvant qu'une thérapeutique patiente peut venir à bout des urétrites les plus tenaces; cependant il faut prévoir généralement 10 à 15 injections pour une blennorrhagie au début, 20 pour une gonorrhée banale,

30 pour une vieille gonorrhée d'évolution multiannuelle. Cette thérapeutique ne demande aucun adjuvant. »

« Sur 67 sujets régulièrement soumis aux seules injections intraveineuses de chlorydrate de diamino-méthylacridine nous comptons au début du cinquième mois de nos essais 37 guérisons complètes, 11 améliorations moins marquées, 15 améliorations très sensibles laissant espérer d'un jour à l'autre la guérison, 4 échecs réels. Les chiffres, établis d'après les constats cliniques, tarissement complet de la pyorrhée, et, microbiologique, disparition des gonocoques du pus urétral, ne diffèrent guère, au premier abord, des statistiques thérapeutiques ordinaires de la blennorragie.

Nous avons constaté que l'âge de la dernière infection importait surtout. Sur les blennorragiques de première invasion et au début de l'infection gonococcique le traitement acridinique intraveineux détermine l'abortion le plus couramment dès la troisième ou quatrième injection souvent dès la première, parfois, mais plus rarement à la cinquième ou la sixième. Dans ce cas le gonocoque disparaît rapidement du pus urétral en 24 ou 48 heures le plus fréquemment. » Et JAUSSION conclut : « La méthode intraveineuse nous semble mériter un emploi plus large en chimiothérapie de la blennorragie. Au premier abord elle satisfait l'esprit que défraie la conception de la désinfection par voie externe de plusieurs millions de récessus glandaires.

« La gonococcie féminine qui demande de très vastes désinfections réclamerait plus encore que la blennorragie masculine cette modalité du traitement.

« La prophylaxie trouve satisfaction dans l'élimina-

tion constante de l'antiseptique aux côtés du microbe. »

Nous avons cité les résultats semblables obtenus par le Docteur WILLS A. WITMANN avec le mercurochrome sur la gonorrhée. La disparition complète du pus était en moyenne de 8 jours. De plus WILLS WITMANN fait remarquer la rapide disparition des symptômes dans tous les cas et leur brusque terminaison pour quelques-uns, incroyable pour le praticien accoutumé à l'habituelle lenteur des méthodes de traitement de la blennorragie.

L'auteur attribue ces résultats non seulement aux effets germicides du mercurochrome, mais aussi, selon toute probabilité, aux effets inhibitoires de la température constamment élevée de la réaction qui suit l'injection.

JAUSSION ne fait jouer qu'un rôle secondaire à ce pouvoir bactéricide de l'acridine sur le gonocoque. L'influence de la gonacrine sur l'activité cellulaire serait le facteur essentiel de son action curative sur la blennorragie. Ce n'est qu'après une exagération de cette activité cellulaire de l'organisme infecté que les phénomènes de leucocytose et de bactériolyse apparaîtraient.

« Les dérivés acridiniques semblent agir sur les cellules organiques autant et plus que sur le microbe et c'est pourquoi, écrit JAUSSION, la trypaflavine employée dans les septicémies graves, chez les malades sidérés, hors d'état de réagir, ne pouvait donner que des mécomptes. Par contre, la cure ambulatoire de la blennorragie se réclame au moins autant du photodynamisme et de la stimulation cellulaire que du pouvoir antiseptique de la gonacrine. »

Nous avons étudié les résultats de la chimiothérapie sur la fièvre ondulante. Nous avons cité les observations de CARPENTER, BELYEA, ROSSET et MARTIN qui utilisaient le mercurochrome, les succès obtenus par IZAR, DARRÉ, LAFAILLE, LISBONNE, AUBERT, JANBON et DUPONNOIS avec les dérivés de l'acridine. Nous avons pu remarquer que toujours la guérison survient rapidement et que souvent quelques injections seules suffisent à enrayer l'infection.

En comparant les guérisons obtenues dans les septicémies intermittentes par la chimiothérapie acridinique ou par le mercurochrome, un caractère commun apparaît; c'est l'action efficace et rapide de cette méthode thérapeutique. La blennorragie fait exception. Elle présente des guérisons tardives. Ceci sans doute pour les raisons, que donnent REILLY et COSTE qui y voient des lésions trop accentuées, ou JAUSSION qui laisse le temps à l'organisme, réveillé par la médication, de maîtriser l'infection.

Après avoir rappelé le pouvoir bactéricide de la gonacrine et du mercurochrome sur *Brucella abortus* et après avoir rapproché l'avortement épizootique des bovidés des septicémies intermittentes, la chimiothérapie de celles-ci nous laisse supposer pour le traitement de l'avortement épizootique des bovidés :

- 1° L'action d'un pouvoir bactéricide *in vivo* sur *Brucella abortus*.
- 2° Une stérilisation des organismes infectés en particulier des organes génitaux d'abord et des autres organes où demeurent les germes en dehors des périodes de gestation.

Les observations précédentes nous indiquent les modalités du traitement suivantes :

- 1° Il n'est pas utile de prolonger l'administration des substances utilisées. Deux ou trois injections peuvent être suffisantes pour exercer une action efficace.
- 2° La voie intraveineuse est la seule qui convienne.
- 3° Elle peut être utilisée sans danger.

c) CHIMIOTHÉRAPIE DES BRUCELLOSES ANI- MALES.

Si les résultats de la chimiothérapie des septicémies intermittentes de l'homme nous conduisent à ces conclusions encourageantes, les essais déjà tentés, chez la brebis et chez la chèvre par LISBONNE et BALMÈS, par FOREST HUDDLESON sur les vaches, sont négatifs.

LISBONNE et BALMÈS, après avoir infecté des brebis par *Brucella melitensis*, ont étudié l'action de la gonacrine en solution à 1 pour 100 sur l'évolution de l'infection. Nous nous permettons de rapporter ici leurs observations. « Le médicament était injecté à des intervalles variant de 5 à 7 jours, à la dose de 0 gr. 01 par kilogramme d'animal. L'injection a été suivie, dans la plupart des expériences, de réactions violentes (convulsions, dyspnée, parfois état syncopal. Chez une brebis la gonacrine n'a produit aucune action stérilisante malgré l'injection de 1 gr. 55 du produit en 6 injections.

L'hémoculture est restée positive. Une escarre étendue attaquant la région cervicale jusqu'à la paroi de la jugulaire a déterminé la production d'une hémorra-

gie mortelle. Chez une chèvre en lactation, l'hémoculture, deux fois positive avant le traitement, est devenue négative après la quatrième injection (peut-être l'était-elle plus précocement).

La disparition très rapide du microbe dans le lait est le fait dominant de nos essais. Avant tout traitement, la lactoculture, par deux fois, était fortement positive plus de 2.000 germes éliminés par centimètre cube. A la quatrième injection, et ce fait a été confirmé une seconde fois, le lait est resté stérile dans les milieux où il a été largement ensemencé. »

FOREST HUDDLESON donne les deux observations suivantes qui confirment certains points de constatations faites par LISBONNE et BALMÈS,

« L'animal sélectionné pour l'expérience était une vache Holstein de 9 ans. Elle avorta au septième mois de la gestation, le 7 novembre 1922 il y eut non délivrance. Une seconde gestation se termina à 8 mois et demi. Une nouvelle non délivrance et une endométrite suivirent. *Brucella abortus* fut reconnu dans les enveloppes, dans l'estomac du fœtus et dans tous les quartiers de la mamelle. La vache vêla normalement le 30 mai 1925 et le 1^{er} septembre 1926. Les membranes fœtales ne furent pas retenues. *Brucella abortus* ne fut plus présent en elles. Le microbe existait encore dans tous les quartiers de la mamelle et, en plus des streptocoques du type alpha furent constamment présents après la parturition de 1925.

Le 1^{er} septembre 1925, à 11 heures, l'animal reçoit en injection intraveineuse 300 cc. d'une solution à 1/200^e de proflavine, aucune réaction. A 4 h. 30 le même jour

et à 8 heures du matin le lendemain on collectionna des échantillons de lait des 4 quartiers. L'examen bactériologique ne paraissait pas changer quant à la flore microbienne de la mamelle.

De nouveau, le 10 septembre 1925, à 11 heures, une seconde injection de la même solution fut pratiquée. Aucune réaction clinique ne suivit. Un examen bactériologique du lait ne montra, les jours suivants et, à des intervalles variables jusqu'en janvier 1927, aucun changement de la flore bactérienne.

Un autre animal, ayant avorté à la suite d'injections de *Brucella abortus*, reçut par voie veineuse, le 15 novembre 1926 à 4 heures 30, 200 cc. de la solution à 1/200^e d'acriflavine, le 22 novembre à 4 heures une seconde injection et le 29 novembre une troisième injection. Le lait fut examiné toutes les semaines du 7 décembre 1926 au 15 mars 1927, sans réduction notable du nombre de *Brucella abortus*.

Le sérum sanguin et le lait agglutinait *Br. abortus* à 1/1.000^e avant le traitement. Le même titre fut noté après le traitement.

Nous avons jugé utile de rapprocher les observations de FOREST HUDDLESON et de LISBONNE et BALMÈS parce qu'elles montrent, les unes comme les autres, l'impuissance des dérivés de l'acridine pour stériliser les organismes animaux infectés de *Brucella* et ceci malgré les doses élevées et répétées utilisées par LISBONNE et BALMÈS chez la brebis et la chèvre. Ces derniers auteurs signalent par contre la disparition rapide du microbe dans le lait, alors que l'auteur américain ne constate aucune variation de la flore microbienne.

Nous pensons que l'on doit rapporter les résultats obtenus par LISBONNE et BALMÈS plus à une coïncidence du fait de l'élimination intermittente de brucella par le lait, qu'à une action antiseptique due à la gonacrine.

Ce sont ces divergences entre les résultats des différentes observations faites sur les animaux, d'une part, et les résultats obtenus en médecine humaine, d'autre part, qui nous ont incité à tenter de nouveaux essais sur une plus grande échelle.

CHAPITRE IV

Observations

Pour tenter une expérience de laquelle nous puissions retenir quelques résultats sérieux il fallait s'adresser à un grand nombre d'animaux. Il nous eût été difficile d'intervenir sur des troupeaux appartenant à plusieurs propriétaires. Le temps et les risques possibles de nos injections ne nous permettaient pas cela. Nous avons trouvé une étable de trente vaches Jersiaises. Le nombre était suffisant pour éviter toute coïncidence, due au hasard, qui puisse agir sur l'évolution de l'épizootie ou sur l'état d'infection d'un sujet indépendamment du traitement et donner ainsi aux résultats un caractère positif ou négatif presque indiscutable.

I. — COMMÉMORATIFS.

Avant d'intervenir nous devions connaître l'état sanitaire de tout l'effectif, le passé de toute l'étable et de chaque animal, savoir à quel stade de son évolution en était l'avortement épizootique qui y sévissait, tout au moins s'être rendu compte des périodes de gestation de chaque vache et de leur état d'infection.

Nous y avons été puissamment aidé par un cahier

spécial tenu constamment à jour depuis plusieurs années par l'éleveur.

Nous ne pouvions souhaiter un plus beau champ d'action. Il nous était difficile de trouver ailleurs une exploitation aussi bien conduite pour effectuer régulièrement les interventions que nous nous étions proposées.

Les deux premiers avortements étaient survenus dans l'étable au cours de l'année 1925, l'un au mois de juin, l'autre au mois de novembre. L'avortement épizootique commença à sévir d'une façon sérieuse en 1926, quatre avortements se produisirent, un veau mourut trois jours après sa naissance; sur 11 vaches en état de gestation c'était presque la moitié qui était touchée dès la première année où la maladie fit son apparition.

Un seul avortement eut lieu dans les premiers mois de l'année suivante alors que sept vaches avaient vêlé à terme. L'évolution de la maladie n'était pas effrayante. Le propriétaire pouvait espérer, semble-t-il, la disparition des avortements l'année suivante.

Malheureusement il n'en fut rien, trois autres vaches avortèrent à la fin de l'année et deux veaux moururent à 3 jours. Au total, sur 17 vaches pleines dans le courant de l'année 1927, 6 n'avaient pas laissé de produits.

Le début de l'année 1928 fut marqué par une série d'avortements qui avait débuté en novembre 1927. Le propriétaire fit effectuer au mois de mars 1928 par le Laboratoire National des Recherches le séro-diagnostic de la maladie.

On se trouvait en présence de l'avortement épizootique des bovidés dû au bacille de BANG. Dix-sept vaches présentaient une réaction de séro-agglutination positive.

Deux seulement avaient eu une réaction de séro-agglutination négative; ce qui ne contribua pas d'ailleurs pour l'une à lui assurer un accouchement normal, elle avorta au mois d'août suivant au septième mois de la gestation.

D'autres avortements suivirent et cette année vit le développement maximum de l'infection dans l'étable et aussi le plus grand nombre d'avortements dont eut à souffrir l'exploitation. Nous comptons 6 avortements et 5 veaux morts avant 3 jours ce qui donne un total de 11 veaux perdus sur 19 vaches pleines. C'est cette fois plus de la moitié du troupeau qui est touchée.

Au mois de janvier 1929, date à laquelle nous sommes intervenus, nous pouvions espérer voir diminuer considérablement le nombre des avortements au cours de l'année en nous appuyant sur l'évolution habituelle de l'avortement épizootique dans une étable. Traiter les animaux infectés à cette époque c'était assurer à notre médication un succès sinon réel tout au moins apparent.

Les dommages causés par la maladie ne s'était pas seulement traduits par la perte des veaux. Plusieurs vaches étaient devenues stériles. Deux furent vendues à la boucherie cinq mois après notre intervention. Cinq vaches stériles temporairement recommencèrent une gestation après des saillies répétées plusieurs mois de suite sans résultat. L'une, par exemple, après avoir avorté en février 1928 et conduite régulièrement au tauréau ne fut fécondée qu'en juillet 1929.

Nous rassemblons ces commératifs dans le tableau suivant :

Année	Vaches pleines	Avortements	Veaux morts avant 3 jours	Cas de stérilité
1926	11	4	1	3
1927	17	4	2	3
1928	19	6	5	1

Tableau n° I.

II. — INTERVENTIONS.

a) LOTS. — La division du troupeau en deux lots était nécessaire pour plusieurs raisons: Il nous était impossible tout d'abord de soumettre tous les animaux à un traitement nouveau. Pour pouvoir apprécier les résultats la présence d'animaux témoins était indispensable. Sans témoin, nous tombions dans l'erreur commise par tant d'autres expérimentateurs qui ont tenté un traitement de l'avortement épizootique des bovidés. Quel que soit ce traitement, à la période de l'évolution de la maladie à laquelle nous sommes intervenus, il était normal de constater la diminution des avortements et peut-être même de les voir disparaître au cours de l'année 1929. Sans témoin, nous aurions pu attribuer ce fait en partie au traitement.

En faisant deux groupes d'animaux et en traitant un seul de ces lots, nous avons pu nous rendre compte de l'effet de notre médication sur le nombre des avortements. C'est un premier moyen d'apprécier nos résultats.

Pour ce faire, il était encore nécessaire de nous appuyer sur une base de comparaison aussi étendue que possible. Nous avons partagé le troupeau en deux lots d'égale importance. Les animaux étaient encore assez nombreux dans chacun de ces lots pour nous éviter d'effectuer certains calculs nous permettant de ramener ces deux groupes à une commune mesure pour les comparer. Ces calculs viennent trop souvent exagérer les résultats en multipliant les succès ou les échecs obtenus pour en donner un pourcentage fictif, alors que les observations ne se rapportent qu'à une dizaine de sujets.

Dans chaque groupe, nous avions un nombre à peu près égal de vaches pleines; 9 vaches pleines furent traitées, alors que 8 autres furent placées avec les témoins. Parmi ces dernières, 3 venaient d'être nouvellement achetées; c'est pourquoi elles furent laissées dans ce lot. Nous avons également pris comme témoins quatre vaches venant de vèler et pour lesquelles le traitement ne présentait pas un intérêt immédiat. Enfin une autre vache, arrivée à terme et deux vaches vides, nouvellement achetées, complétaient ce groupe des témoins.

Le groupe des animaux traités comprenait, outre les 9 vaches en état de gestation, 6 vaches atteintes de stérilité depuis une période variant de 2 à 22 mois.

Nous classons dans le tableau II tous les animaux en indiquant leur état, le nombre de mois de gestation de chaque vache pleine lors de notre première intervention.

Nous faisons remarquer que l'éleveur, après tout avortement, attendait la date où la vache aurait dû vèler pour la faire saillir à nouveau. Les périodes de stérilité que nous indiquons ne sont comptées qu'à partir de cette

date. Enfin pour les vaches qui ont vêlé nous indiquons le temps qui s'est écoulé depuis leur dernier vêlage. Les animaux ont tous un numéro propre par lequel nous les désignerons désormais.

Les chiffres arabes se rapportent aux animaux traités et les chiffres romains aux témoins.

Lot n° I (traité)		Lot n° II (témoin)	
Vaches pleines 9	N° 1 - 4 mois.	Vaches pleines 8	N° III - 6 mois.
	N° 3 - 5 mois.		N° IV - 5 mois.
	N° 4 - 6 mois.		N° V - 2 mois.
	N° 7 - 3 mois.		N° VI - à terme.
	N° 8 - 6 mois.		N° VII - 7 mois.
	N° 10 - 2 mois.		N° X } achetées
	N° 12 - 5 mois.		N° XI } depuis
	N° 13 - 2 mois.		N° XIV } peu
Vaches vides stériles 6	N° 15 - 6 mois.	Vaches vides 7	N° I depuis 1 mois
	N° 2 - 1 an.		N° II » 1 »
	N° 5 - 9 mois.		N° VII » 4 »
	N° 6 - 3 mois.		N° XII » 3 sem.
	N° 9 - 2 mois.		N° IX } achetées
	N° 11 - 22 mois.		N° XIII } depuis
	N° 14 4 mois.		N° XV } peu
			N° XV } de temps

Tableau n° II,

b) INJECTIONS. — Les 7 premiers animaux du lot n° 1 ont reçu de la gonacrine et les 8 autres ont été traités au mercurochrome 220.

Les propriétés germicides de ces deux substances sur *Brucella abortus* étant voisines, il n'était pas indiqué de traiter plus d'animaux à la gonacrine qu'au mercurochrome ou inversement; surtout que nous possédions par la séro-agglutination un moyen d'apprécier l'action de ces médicaments sur l'infection autrement plus précis que le dénombrement des avortements qui pouvaient se produire dans l'une ou l'autre de ces sous-divisions du lot n° 1.

Les injections furent pratiquées à 7 jours d'intervalle. Elles furent faites les 13, 20 et 27 janvier 1929.

Trois injections nous parurent suffisantes pour exercer une action stérilisante éventuelle sur l'organisme infecté des vaches pleines.

L'étude de la chimiothérapie des septicémies intermittentes de l'homme nous avait montré que seules les trois premières injections de gonacrine ou de mercurochrome avaient une réelle efficacité sur l'évolution de ces infections et que les injections qui étaient pratiquées ensuite étaient simplement des injections de consolidation. Les vaches gravides traitées étaient en état de gestation depuis 6 mois au plus. C'est généralement dans les 6 premiers mois de la gestation que se prépare l'infection placentaire qui aboutit à l'expulsion du fœtus 1 mois ou 2 après, c'est-à-dire vers le 7^e ou 8^e mois. La prolongation du traitement au delà d'un mois n'était pas utile, l'infection devant être enrayée ou définitivement maître des enveloppes fœtales et du placenta à cette époque.

L'intervalle de sept jours entre chaque injection nous permit de faire intervenir le médicament au moins une fois sur les organes génitaux menacés par l'infection lors des chaleurs des animaux vides. Ces animaux du lot n° 1 étaient déjà infectés puisque tous étaient des vaches stériles à la suite d'avortements. Nous pouvions espérer pour eux une désinfection de leur organisme et empêcher toute réinfection possible au moment des chaleurs.

Les injections de gonacrine (chlorhydrate de diamino-méthyl acridine neutre Poulenc) furent faites à des animaux dont l'âge variait entre 2 ans 1/2 et 8 ans. C'est en nous basant sur le poids des vaches qui oscillait entre 100 et 200 kilogrammes, sur les injections pratiquées chez l'homme, sur celles tentées par LISBONNE et BALMÉS sur la chèvre et la brebis et sur celles d'HUDDLESON que nous avons déterminé une dose uniforme pouvant être injectée sans risque à chaque animal.

Tous les animaux numérotés de 1 à 7 reçurent par voie intraveineuse 0 gr. 50 de gonacrine en solution, à 1 pour 100 dans l'eau distillée, préparée au moment même de l'emploi. Cette solution à la température extérieure est injectée dans la jugulaire en évitant autant que possible le passage du liquide dans le tissu conjonctif périveineux.

Le mercurochrome fut administré à la même dose (0 gr. 50) aux animaux numérotés de 8 à 15. La solution à 2 pour 100 dans l'eau distillée était préparée immédiatement avant de pratiquer l'injection dans la jugulaire.

Nous obtenions ainsi après chaque injection, pour une

vache de 150 kilogrammes, une dilution dans l'organisme à 1 pour 300.000, c'est, nous l'avons vu, le taux convenable auquel se fait sentir le pouvoir bactéricide des deux substances utilisées sur *Brucella abortus* in vitro.

c) RÉACTIONS. — 1° *Locales*. — Nous avons constaté, lors des premières injections, trois réactions locales au niveau des points d'injection. La première sur le n° 3 est due au passage d'une petite quantité de la solution de gonacrine dans le tissu conjonctif sous-cutané. Les vaches 12 et 14 présentèrent elles aussi, pour la même raison, une tuméfaction sensible autour du point d'injection.

Cette réaction locale se manifeste rapidement. En 24 heures, la tuméfaction a atteint le maximum de son développement. Elle est chaude et douloureuse, après quelques jours, la sensibilité s'atténue. La semaine suivante, une grosseur dure, peu sensible, régresse lentement sans suppuration ni gangrène.

Deux animaux, 1 et 5, traités par la gonacrine montrèrent une induration de la face latérale de l'encolure après notre seconde injection. Ces accidents légers n'eurent pas les conséquences fâcheuses que signalent LISBONNE et BALMÈS sur une brebis.

2° *Générales*. — Nous avons observé fréquemment avec l'un ou l'autre produit quelques minutes après l'injection, de la toux et une légère accélération respiratoire qui ne durait généralement pas plus de 5 à 10 minutes.

Par contre, 3 animaux, 11, 12 et 14, présentèrent après la seconde injection de mercurochrome, un état tout à fait alarmant, marqué surtout par une dyspnée intense. Ces symptômes disparurent en quelques heures chez la

vache 14, alors qu'ils durèrent respectivement 24 et 48 heures pour les numéros 12 et 11.

Nos dernières injections ne donnèrent lieu à aucune réaction locale ou générale. Peut-être nos animaux étaient-ils déjà accoutumés à la médication ?

Nous faisons remarquer que malgré les doses répétées de mercurochrome, et la richesse de ce médicament en mercure, 23 à 24 %, aucun animal ne présenta le moindre signe d'intoxication mercurielle.

III. — EPREUVES DE VÉRIFICATION.

Comment allions-nous contrôler l'action de nos interventions ? Les épreuves de vérification ne manquaient pas. Nous avions à choisir entre les réactions sérologiques, agglutination par la sérum sanguin ou le lait, déviation du complément et abortine d'une part, où les cultures à partir du sang ou du lait et les inoculations d'autre part.

L'abortine. — L'abortine est préparée à partir d'une culture en bouillon sérum glyciné et glucosé vieille d'un mois au moins et chauffée pendant 2 heures à 100 degrés. La culture est filtrée, c'est le filtrat brunâtre et sirupeux qui constitue l'abortine. Elle est injectée sous la peau à la dose de 10 centimètres cubes. Si après quelques heures une hyperthermie de un degré au moins survient, on dit que l'animal réagit, qu'il est infecté.

Comme la tuberculine et la malléine, l'abortine peut encore être injectée dans le derme à la dose de 1 centimètre cube environ, on obtient une intra-dermo-réaction après 24 heures, qui peut durer plusieurs jours. On ne

reconnait généralement pas à l'abortine la valeur probante dont jouissent la tuberculine et le malléine. Les résultats de la méthode sont très discutés. Elle ne peut évidemment que renseigner sur l'état général d'infection d'une étable. Chaque réaction individuelle n'a pas une signification précise. MAYER et HARDENBERG n'ont eu des résultats certains que chez 60 % des infectés; et les hyperthermies furent assez souvent constatées par eux sur des sujets notoirement sains.

EDGINGTON et BROERMANN ont montré que l'injection intradermique d'abortine indique un plus large pourcentage d'animaux non infectés et qu'elle reste défailante pour dépister des vaches infectées. Dans un deuxième groupe d'expériences, ces auteurs ont observé que le double test intradermique ne donne pas plus de précisions qu'une simple injection d'abortine dans le derme.

Cependant HOLTUM, recherchant une méthode exacte de diagnostic de l'avortement épizootique des bovidés, sans avoir besoin de recourir au laboratoire, a montré qu'une double intra-dermo-réaction faite avec une suspension de brucella abortus tués par la chaleur, est capable de dépister plus de réagissants que la séro-agglutination telle qu'elle est pratiquée actuellement. Quatre cultures de différentes origines ont été utilisées dans la préparation de l'antigène. Elles se sont montrées également efficaces, aussi bien les cultures fraîchement isolées que celles vieilles de 18 ans. Cet antigène conserve son pouvoir diagnostique s'il est gardé cinq mois à la température du laboratoire ou cinq mois à une température froide. Une double intra-dermo à 48 heures d'intervalle

est faite avec 0, cc. 2 d'antigène en un même point du cou préalablement rasé, il en résulte un épaissement du derme que l'on apprécie au compas; une tuméfaction diffuse atteignant deux fois l'épaisseur du derme, même lorsqu'elle est peu sensible, doit être considérée comme positive. Le degré de chaleur et de sensibilité varie énormément selon les animaux, mais les grandes tuméfactions sont les plus douloureuses. Une stricte asepsie est nécessaire si l'on veut écarter les réactions douteuses. L'épaississement du derme disparaît en peu de semaines chez les réagissants. Cette méthode, dit l'auteur, permet de déceler l'infection pendant les diverses phases de l'évolution de la maladie. Ainsi les réactions ont été obtenues à des périodes variant de 24 heures à 2 ans et 178 jours après l'avortement aussi bien chez les femelles aux différentes périodes de leur gestation que chez les génisses vierges et les jeunes d'un an. Les réagissants soumis, peu de temps après le test, à une deuxième intradermo, donnent encore une tuméfaction caractéristique.

Si cette méthode ne nécessite pas l'intervention d'un laboratoire, elle exige la présence quotidienne de l'expérimentateur dans l'étable. Elle demande encore la préparation de l'antigène et au moins deux interventions sur chaque animal qu'il faudra répéter plusieurs fois en quatre ou cinq mois.

La déviation du complément. — Cette méthode est basée sur la présence d'une sensibilisatrice dans le sérum des animaux infectés. La réaction de déviation du complément est douée d'une précision remarquable que reconnaissent de nombreux auteurs (commission

anglaise, MOHLER et TRAUM, GNATKIN, FITCH). ZEINIG et MANSFIELD écrivent que la méthode permet une division plus nette entre réagissants et non réagissants. Cependant BLOYD et BILLING ne lui accordent aucune supériorité sur la séro-agglutination dont la technique est plus simple et les résultats moins influencés par des facteurs secondaires.

D'ailleurs, jusqu'ici, cette méthode n'est intervenue que très rarement pour contrôler ou remplacer les réactions de séro-agglutination défailantes dans certains cas.

Cette méthode ne présentait pour nous aucun avantage sérieux.

Hémoculture. — La réalisation d'hémoculture est trop incertaine pour pouvoir être entreprise, répétée pour chaque animal deux ou trois fois; elle exige un trop grand nombre d'interventions pour ne donner que des résultats inconstants.

Inoculations. — Seules des inoculations de lait aux cobayes auraient pu être tentées. La méthode est des plus simples. Elle consiste à injecter par voie sous-cutanée ou intra-péritonéale au cobaye le lait des vaches infectées. Il faut attendre un mois pour que le sang de ce cobaye présente des propriétés agglutinantes, si l'on veut savoir s'il est infecté ou non; deux mois pour être fixé à l'autopsie, par l'hypertrophie de la rate qui est bosselée, par les lésions nodulaires du foie et du poumon accompagnées d'hypertrophie ganglionnaire généralisée, par les arthrites et orchites possibles (SCHRÖDER et

COTTON), enfin par l'ensemencement de la pulpe splénique.

Notre but n'était pas de poser un diagnostic, mais de connaître les variations de l'état d'infection de chaque animal avant et après le traitement.

Il nous eût fallu répéter l'expérience un certain nombre de fois, ce qui eût fait durer nos expériences tout près d'un an et eût nécessité une centaine de cobayes. Le gros écueil de cette méthode résidait surtout dans les variations trop étendues de la fréquence du bacille de l'avortement dans le lait. C'est ainsi que pour SCHROEDER et COTTON, 14 pour 100 des laits donnent par inoculation le bacille de BANG. EVANS trouve une diffusion plus grande encore, 23 pour 100. SCHWARTZ, cependant, au début de l'année 1929, écrivait : « Devant la faillite des méthodes sérologiques directes dans la lutte contre l'avortement épizootique et l'évanouissement des espérances qu'elles avaient fait naître, nous utilisons le procédé suivant avec de bons résultats : » Le lait est centrifugé à 3.000 tours pendant 15 minutes. La crème et le sédiment récoltés sont inoculés au cobaye par injections intramusculaires, celui-ci est sacrifié 6 à 8 semaines plus tard. Avec le sérum obtenu de son sang total on opère une séro-diagnostic. De cette façon, le bacille de BANG a été décelé dans 39 laits sur 94 examinés. Un résultat positif fut obtenu alors que le lait infecté avait été mélangé au lait sain de 40 à 50 vaches. Dans 9 cas sur 39 positifs, le bacille de BANG a été isolé de la rate du cobaye. Pour l'auteur, les résultats seraient meilleurs encore si on inoculait plusieurs cobayes avec chaque

échantillon et si on inoculait la rate du premier cobaye à un autre animal de la même espèce.

Ces résultats divergents correspondent justement à cette variation extrême de l'élimination de bacilles de BANG par le lait. Cette méthode que nous venons de comparer par quelques exemples, aux méthodes sérologiques se montre bien inférieure à celles-ci. M. le Professeur PANISSET écrit à ce sujet : « La virulence du lait est loin d'être la règle, elle peut faire défaut, alors que le séro diagnostique est positif et que le lait lui-même est agglutinant. »

Lacto-agglutination. — Si la présence du microbe dans le lait est trop irrégulière pour nous donner quelques indications sur l'état d'infection d'une femelle, l'épreuve d'agglutination du lait peut nous renseigner.

Dès 1909, MAC FADYEAN et STOCKMANN avaient démontré les propriétés agglutinantes du lait pour le bacille de BANG. L'agglutination se fait à des taux voisins de 1 pour 25. Le lacto-diagnostic fut surtout utilisé en Amérique. SEDDON le recommandait pour les grands troupeaux où la récolte du sérum est fastidieuse. Le procédé donne des résultats parallèles au séro-diagnostic; SEDDON faisait coaguler le lait par l'acide lactique de façon à obtenir le lactosérum qui n'a pas l'opacité du lait et permet une observation plus facile de la réaction. Nous nous trouvons en présence de variations plus ou moins accentuées du taux d'agglutination. Celui-ci varie d'un quartier de la mamelle à l'autre, suivant le moment de la traite, la période de lactation, etc. M. le Professeur PANISSET conclut : « Il n'y a pas d'avantage à utiliser

le petit lait plutôt que le sérum sanguin pour le diagnostic de la maladie et surtout pour essayer de mesurer le degré d'infection individuel de chaque animal ».

La séro-agglutination. — La séro-agglutination est une réaction sérologique qui se traduit par la congglomération des germes infectants en émulsion sous l'action du sérum sanguin de l'animal infecté. Cette propriété du sérum est rapportée à la présence d'agglutinines spécifiques dans ce sérum.

Cette méthode mettait à notre disposition deux procédés séro-agglutination rapide et séro-agglutination lente.

1° *Séro-agglutination rapide.* — BEVANS, en 1921, a imaginé un abortoscope qui dispensait de recourir au laboratoire, permettant au praticien d'opérer lui-même et d'obtenir le séro-diagnostic en 18 heures. Dans cette méthode le sang total était utilisé et il fallait attendre la séparation du sérum pour effectuer la lecture de la réaction.

BEVANS modifia en 1928 sa méthode en recueillant une petite quantité de mélange fait dans l'abortoscope et en examinant sous le microscope dont la platine est chauffée par une lampe à alcool. Dans le cas d'avortement contagieux les bacilles s'agglomèrent en petits amas disséminés dans le liquide d'examen.

FOREST HUDDLESON, TORREY et CARLSON en étudiant les différents antigènes utilisés dans la méthode de séro-diagnostic rapide trouvèrent avec l'un d'eux, des réactions du sérum variables, selon que les animaux étaient infectés ou selon qu'ils ne l'étaient pas, même lorsque

le sérum de ces derniers contenait une haute proportion d'agglutinines.

Une goutte d'antigène placée sur un centimètre cube de sérum dans un verre plat donne les réactions suivantes :

Avec le sérum d'un animal infecté la goutte d'antigène s'étale comme une masse compacte, circulaire, plate; s'il s'agit du sérum d'un animal non infecté chez lequel il y a des agglutinines, l'antigène s'étale d'abord en une masse plate, circulaire, mais au bout de dix secondes des lignes irrégulières, blanches, granuleuses strient la masse en rayonnant depuis le centre et sont brisées par des cercles concentriques de même nature; enfin, lorsque l'on éprouve un sérum sans agglutinine, on a d'abord une réaction à peu près semblable à la précédente, mais après dix minutes la masse devient nettement nuageuse. Si l'on brise la masse avec un stylet on constate dans les deux premiers cas la formations de petits agglomérats et dans le troisième un état de fine suspension de l'antigène.

Cette méthode de séro-agglutination rapide ne peut servir qu'à poser un diagnostic comme les précédentes. Ces expériences, que nous venons de rapporter, nous montrent qu'il est bien difficile, sinon impossible, de mesurer le degré d'infection d'un animal par ces méthodes. C'est pourquoi la méthode de séro-agglutination lente restait indiquée.

2° *Séro-agglutination lente*. — Elle est pratiquée couramment au Laboratoire National des Recherches. C'est par elle que le diagnostic précis de l'avortement fut éta-

bli au mois de mars 1928 dans l'exploitation. C'est encore le Laboratoire National des Recherches qui effectua les nouvelles réactions qui nous étaient nécessaires pour connaître les variations possibles du pouvoir agglutinant chez tous les animaux traités.

Cette réaction de séro-agglutination lente permit le diagnostic de l'avortement épizootique après les travaux de HOLTH, de la commission anglaise avec MAC FADYEAN, HUNTING et STOCKMANN de 1905 à 1909, après de nombreuses expériences tendant à démontrer sa valeur ou son inconstance. Elle paraît être actuellement le procédé de choix pour dépister la maladie dans les troupeaux.

Pour réaliser cette réaction, le bacille de BANG est cultivé sur gélose sérum, puis au bout de 8 jours, les cultures sont émulsionnées dans l'eau physiologique légèrement phénolée et réparties dans des tubes. Le sérum des animaux suspects d'infection présente deux catégories d'agglutinines. Les unes spécifiques sont thermostables par rapport aux agglutinines normales du sérum qui sont détruites par la chaleur à 55 degrés. (Les premières ne disparaissent qu'après chauffage d'une demi-heure à 65 degrés environ.)

Le pouvoir agglutinant du sérum normal étant ainsi supprimé on ajoute le sérum à examiner à l'émulsion microbienne dans les conditions telles, que dans chaque tube on obtienne des proportions de sérum et d'émulsion variables allant de 1 pour 2 à 1 pour 1.000 et plus. Les tubes sont mis à l'étuve et quelques heures après, généralement de la quatrième à la douzième heure, on peut constater l'agglutination spécifique si le sérum pro-

vient d'animaux infectés par le bacille de BANG. Cette agglutination se manifeste par un léger floconnement du mélange émulsion-sérum dû au rassemblement des bacilles, ceux-ci finissent par se déposer au fond du tube dont le contenu s'est alors éclairci.

MAC FADYEAN estime que le sérum des animaux sains agglutine aux taux de 1 pour 4 à 1 pour 64. Celui des infectés de 1 pour 64 à 1 pour 1.600. STOCKMANN examine la réaction aux taux de 1 pour 30, 1 pour 50 et 1 pour 100 et quelque fois 1 pour 1.000.

Un sérum d'animal sain agglutine seulement à l'état de traces au taux de 1 pour 30.

En général on considère comme positive toute réaction apparue aux taux de 1 pour 50, 1 pour 100 et au-dessus. La réaction est douteuse aux taux compris entre 1 pour 30 et 1 pour 64 selon MAC FADYEAN. Le nombre des cas douteux serait de 1 à 5 pour 100 d'après une expérience de BRULL.

Ces réactions douteuses peuvent être le signe de la disparition du pouvoir agglutinant du sérum d'un animal donné ou au contraire indiquer le début du développement de ce pouvoir dans l'organisme considéré. C'est ainsi que certaines vaches, au moment où elles avortent, présentent une réaction négative, puis douteuse pour devenir positive de 10 à 15 jours après l'accident. C'est l'opinion de WILLIAMS qui déclare qu'un grand nombre de vaches avortent sans avoir présenté de réaction positive.

Ce sont là des causes d'erreur quand il s'agit de poser un diagnostic, ou d'échec si l'on tente la prophylaxie

par la séparation des animaux reconnus infectés de ceux qui ne le sont pas.

Avant d'exposer les résultats de nos interventions il est nécessaire, pour pouvoir les apprécier sans idée préconçue, de montrer ce que nous avaient donné les réactions de séro-agglutination pour chaque vache avant nos interventions.

Séro-agglutinations du 13 janvier 1929. — Les prélèvements de sang nécessaires à ces réactions furent effectués le jour même de nos premières injections et, avant elles, sur tous les animaux du lot 1.

Le sang fut recueilli aseptiquement dans des tubes stérilisés, par ponction de la jugulaire avec un trocart ad hoc.

Les tubes fermés et numérotés furent envoyés au Laboratoire National des Recherches qui nous communiqua les taux des réactions de séro-agglutination du

13 JANVIER 1929		
Etat	Taux des séro-agglutinations	
	1/1000	1/500
Vaches pleines	7 } 1 - 3 - 4 - 7 12 - 13 - 15	2 } 8 - 10
Vaches vides	2 } 5 - 9	4 } 2 - 6 11 - 14

Tableau n° III

tableau III tous positifs à 1 pour 500 ou à 1 pour 1.000.

Il est intéressant de noter que parmi les neuf vaches

qui avaient donné un taux de 1 pour 1.000 sept étaient pleines. D'autre part, en considérant les six vaches qui ont des taux maxima d'agglutination égaux à 1 pour 500, nous voyons que quatre d'entre elles sont des vaches vides et stériles. Les deux autres (8) et (10) sont en état de gestation depuis 6 mois pour la première et 2 mois pour la seconde.

Pouvons-nous dire que le taux des séro-agglutinations est en rapport avec l'infection de la femelle et avec son état de gestation. Le tableau III examiné seul de ce point de vue nous ferait écrire que les vaches pleines de l'étable infectée présentent un taux d'agglutination plus élevé que celui des vaches vides et conclure que le taux des séro-agglutinations mesure l'infection. Les deux autres épreuves sérologiques effectuées le 3 mars et le 5 mai allaient nous montrer des faits opposés.

IV. — RÉSULTATS.

Les résultats peuvent se traduire par la variation des taux des réactions de séro-agglutination et par le nombre d'avortements qui se produisent dans chaque lot.

a) *Variation des taux des réactions de séro-agglutination :*

Nous avons montré que le but de ces réactions de séro-agglutination était non pas de confirmer le diagnostic mais de montrer quelle pouvait être l'influence de la gonacrine et du mercurochrome sur les variations de ces réactions. Nous avons vu ce quelles avaient été pour chaque animal avant nos injections. Les premières séro-

agglutinations qui furent effectuées six semaines après la fin du traitement datent du 3 mars 1929. Les prélèvements de sang furent pratiqués suivant la même technique.

Au premier abord nous constatons que quatre vaches, 1, 4, 12 et 13 qui sont encore en état de gestation et qui présentaient un taux d'agglutination de 1 pour 1.000, n'ont donné cette fois que des taux maxima de 1 pour 500. De même une vache stérile (5) a vu son taux de séro-agglutination passer de 1 pour 1.000 à 1 pour 500. Et puisqu'une autre vache (9) qui avait un taux d'agglutination positif à 1 pour 1.000 ne présente plus qu'une réaction négative à 1 pour 30, il nous est permis de songer à une influence égale de la gonacrine (vaches 1, 4, 5) et du mercurochrome (vaches 9, 12, 13). Malheureusement cinq vaches (6, 8, 2, 11, 14) ont un taux d'agglutination qui est passé de 1 pour 500 à 1 pour 1.000. Les deux premières sont en état de gestation, la vache 6 depuis un mois seulement.

Enfin quatre autres vaches, 3, 7, 10, 15, ont présenté un taux d'agglutination identique à celui des réactions du 13 janvier et ceci malgré leur période de gestation avancée (3, 7, 10).

Au total nous avons encore le même nombre, environ, de réagissants aux taux positifs de 1 pour 1.000 (8 au lieu de 9 en janvier) et de 1 pour 500 (6 en janvier, 6 en mars).

Une seule vache cependant présente un séro-diagnostic négatif (9). Cette vache était stérile depuis son avortement de septembre 1928 qui eut lieu au cinquième mois de la gestation. Elle ne fut fécondée que le 3 mars,

après des saillies répétées depuis janvier, au moment où elle présentait une réaction de séro-agglutination négative.

3 MARS 1929			
Etat	Taux des séro-agglutinations		
	1/1000 +	1/500 +	1/30
Vaches pleines	5 { - 3 - 6 - 7 - 8 - 15	5 { - 1 - 4 - - 10 - 12 - 13	
Vaches vides	3 { - 2 - - 11 - 14	1 { - 5 -	1 { - 9 -

Tableau n° IV.

Il nous est difficile d'attribuer une action à la gonacrine et au mercurochrome sur le pouvoir agglutinant des vaches infectées en raison de la diversité des résultats obtenus.

Les dernières épreuves de séro-agglutination furent effectuées le 5 mai 1929. Le taux des séro-agglutinations restait identique à ce qu'il avait été lors des réactions du mois de mars pour 5 vaches (6, 7, 2, 11 et 15) à un taux de 1 pour 1.000 et pour 3 (5, 10, 12) au taux de 1 pour 500.

Quatre vaches seulement présentaient un taux supérieur à celui de la dernière épreuve alors qu'il y en avait eu cinq dans ce cas entre les réactions du 13 janvier et du 3 mars.

En résumé, lors des secondes réactions de séro-agglutination six vaches avaient montré un abaissement du taux de ces réactions alors que cinq montraient une élévation de ce taux. Les dernières réactions donnèrent lieu à des variations moins nombreuses peut être, mais également opposées (4 augmentations, 3 diminutions).

De plus, nous nous trouvons en face d'une situation identique à celle du 13 janvier, en présence de 9 vaches qui ont un taux à 1 pour 1.000 et 6 à 1 pour 500.

5 MAI 1929		
Etat	Taux des séro-agglutinations	
	1/1000 +	1/500 +
Vaches pleines	5 { - 1 - 6 - 7 - - 9 - 13	4 { - 3 - 10 - 12 - - 14 -
Vaches vides	4 { - 2 - 4 - 11 - 15	2 { - 5 - - 8 -

Tableau n° V.

b) *Nombre d'avortements:*

La comparaison du nombre des avortements qui se sont produits dans le courant de l'année 1929 ne montre pas non plus l'efficacité du traitement chimiothérapique.

Deux des animaux traités par la gonacrine avortèrent, l'un en mai, l'autre en septembre. La vache n° 10 qui

reçut du mercurochrome avorta au mois de juin. Par contre, dans le lot des animaux traités 8 vêlages à terme eurent lieu et nous n'avons constaté aucun cas de mortalité chez les veaux nouveau-nés.

Dans le lot II les vêlages ont été plus nombreux. Dix vaches mirent bas dans les conditions normales alors qu'un seul avortement se produisit au mois de novembre (vache 9).

Ces résultats sont transcrits dans le tableau VI pour les opposer plus facilement.

Avortements						vêlages normaux				
lot	n°	date	n°	date	total	n°	date	n°	date	total
I.	1	mai				3	Mai	9	Décemb.	
	6	sept.				4	Avril	15	Août	
	10	juin			3	7	Juillet	14	Janvier 1930	8
							Avril	15	Mars	
II.	IX	nov.			1	I	Janvier	I	Décemb.	
						II	Novemb	VI	Janvier	
						III	Avril	VII	Janvier	10
						IV	Mai	VIII	Mars	
						V	Sept.	IX	Novemb	

Tableau n° VI

c) Les cas de stérilité:

Quels sont les résultats obtenus sur les vaches stériles?

Les vaches 2, 5, 6 étaient traitées à la gonacrine, les vaches 9, 11, 14 au mercurochrome,

La vache 5 paraît, au premier abord, devoir sa guérison au traitement. Elle était stérile depuis son avortement survenu au sixième mois de sa première gestation en février 1928. Elle a présenté un abaissement constant de son taux d'agglutination après notre intervention. Sa stérilité se termina au début de juillet. Il est peu probable que le médicament ait agi, surtout six mois après son administration. Il est plus raisonnable d'admettre que cette guérison est la conséquence d'une réaction propre à l'organisme qui a surmonté l'infection et réparé les lésions qu'elle avait créées.

Si nous comparons le cas de la vache 2 à celui de la vache 5, nous sommes cependant encore tenté d'attribuer une certaine influence curative à la gonacrine qui, sur la vache 2, n'aurait pas été assez énergique pour détruire les lésions auxquelles nous rapportons la stérilité.

Cette vache 2 était en effet stérile depuis son avortement au sixième mois de la première gestation qui avait eu lieu en janvier 1928. Elle fut abattue en juillet 1929, après avoir donné un taux d'agglutination plus élevé après nos injections, et après avoir été saillie inutilement jusqu'à cette date. Ces deux observations nous donnent le droit de conclure : chez la vache 2, les lésions causes de la stérilité étaient trop accentuées et trop profondes pour céder à la médication acridinique. L'infection a persisté comme le montre le taux d'agglutination. Au contraire, chez la vache 5 ce taux est diminué. L'état normal est réapparu au mois de juillet à la suite des injections.

Mais le cas de la vache 6 vient présenter des circons-

tances contradictoires qui vont annuler les conclusions précédentes que nous aurions pu tirer des deux premières observations.

Cette vache 6 est stérile depuis le mois d'août 1928 après un accouchement normal. Elle possède une réaction de séro-agglutination positive en janvier 1929. Elle est fécondée en février immédiatement après nos injections. Son taux d'agglutination toujours positif s'élève, et elle avorte en septembre. Les 3 vaches, de même âge et de même poids, ayant reçu des doses égales de gonadocrine, se comportent de façons toutes différentes après nos interventions. Ceci peut suffire à montrer l'inefficacité ou tout au moins l'inconstance du traitement sur les vaches stériles.

L'étude des 3 autres cas va confirmer cette impuissance de la chimiothérapie et, en particulier pour le second groupe d'animaux, du mercurochrome vis-à-vis de la stérilité, état secondaire à l'avortement épizootique.

Comme dans le premier groupe nous sommes en présence d'une vache (11) stérile depuis un temps assez long. Sa stérilité est apparue à la suite d'un vêlage à terme en mars 1927. Un massage d'ovaires fut sans effet, et, comme chez la vache 2, le taux d'agglutination est passé de $1/500^e$ à 1 pour $1/1.000^e$ lors des deux dernières épreuves. Elle fut vendue à la fin du mois de juin pour la boucherie à cause de la persistance de sa stérilité.

La vache 9 donne, comme la vache 5 du premier groupe, des résultats qui paraissent correspondre à une action utile du médicament.

Elle est stérile depuis son troisième avortement survenu en septembre 1928 au cinquième mois de la gesta-

tion. Elle a donné en mars 1928 et en janvier 1929 deux séro-agglutinations positives. Elle est fécondée à nouveau le 3 mars 1929 alors qu'elle possède une séro-agglutination négative à 1 pour 30, six semaines après notre dernière injection de mercurochrome.

La vache 14 comme la vache 6 du premier groupe vient apporter les seconds faits opposés : stérile elle aussi depuis septembre 1928 après un accouchement à terme, n'ayant jamais avorté, elle possède un séro-diagnostic positif en janvier dont le taux d'agglutination va s'élever en mars et en mai, alors qu'elle sera fécondée en avril.

Il est curieux de remarquer ici, que les vaches 2 et 5 du premier groupe du lot 1 et les vaches 9 et 11 du groupe 2 du même lot ont subi la même évolution de leur état d'infection. De cette évolution on pourrait déduire une action favorable de la gonacrine et du mercurochrome sur la stérilité récente consécutive à l'avortement épizootique. Les vaches 6 et 14 montrent au contraire que ce sont là des coïncidences puisque toutes deux n'ont donné aucune relation concordante entre la guérison de leur stérilité et la variation du taux de leurs réactions de séro-agglutination.

Après ces observations il peut être imprudent de nier l'inefficacité de la gonacrine et du mercurochrome sur la stérilité (4 vaches sur 6 atteintes de stérilité ont été fécondées de 1 mois à 5 mois après la dernière injection). Par contre, nous pouvons affirmer déjà que le taux des réactions de séro-agglutination n'a eu pour ces vaches aucune relation avec le pouvoir bactéricide pos-

sible de la médication et que ce taux ne peut guider le pronostic de cette stérilité.

V. — INTERPRÉTATION DES RÉSULTATS.

a) *La disparition des avortements:*

Si nous examinons l'ensemble des résultats il apparaît, très nettement, que le nombre des avortements est diminué de moitié depuis l'année précédente. Au début de l'année 1930 nous pouvons considérer l'enzootie comme totalement disparue de l'exploitation.

La maladie sévissait depuis le mois de novembre 1925; comme il arrive toujours quand aucun facteur, tel qu'une mauvaise alimentation, ou des achats de bêtes saines sur lesquelles le microbe retrouve un nouveau pouvoir pathogène, ne vient entretenir ou exagérer la virulence des germes infectants, l'avortement épizootique persista pendant quatre ans dans l'étable. En 1929 nous étions à la période finale de son évolution où naturellement les avortements deviennent rares. Nous sommes intervenus aussi au moment où le troupeau devenait plus important. C'était une raison pour constater un plus grand nombre d'avortements. Si ceux-ci n'ont pas été plus nombreux ce n'est pas à cause du traitement, car dans le lot II où le nombre des vêlages était supérieur à celui de l'année précédente nous n'avons pas compté plus d'avortements. Un seul cas survint.

Cette diminution des avortements dans les deux lots tient donc uniquement à l'évolution naturelle de l'enzootie.

L'examen particulier des cas d'avortement va nous permettre également de confirmer cet état de chose.

Trois vaches ont avorté dans le lot I. La première âgée de 5 ans (1) a été soumise aux injections de gonacrine. Elle a avorté au mois de mai 1929 au septième mois de sa troisième gestation. Ses deux gestations précédentes avaient été normales. Elle était pleine de 4 mois au moment où nous sommes intervenus. Deux cas pouvaient alors se présenter : l'infection existait déjà avant le traitement et elle s'est poursuivie, ou elle n'existait pas et la vache s'est infectée ensuite vers le cinquième ou sixième mois de la gestation. Son taux d'agglutination, positif à 1 pour 1.000, le 13 janvier, nous permet d'affirmer la préexistence de l'infection. Les injections de gonacrine n'ont donc pas agi sur elle.

La seconde vache (6) âgée de 4 ans traitée par la gonacrine a avorté en septembre, elle n'a pas avorté au cours de ses deux premières gestations malgré une séro-agglutination positive dès le mois de mars 1928. Une période de stérilité la frappe après son vêlage du mois d'août 1928, jusqu'en février 1929.

L'infection préexistait et elle n'a pas été diminuée par le traitement puisque son taux de séro-agglutination est demeuré élevé jusqu'au moment où elle a avorté en septembre 1929.

Une seule des vaches du deuxième groupe du lot I a avorté. C'est la vache 10. Elle était en état de gestation depuis 2 mois lors de nos interventions. Elle avait eu un séro-diagnostic positif en mars 1928; elle avait avorté au mois d'août de la même année au sixième mois de sa première gestation. Son avortement en juin 1929

se produisit 5 mois après avoir reçu les injections de mercurochrome; évidemment des réinfections étaient encore possibles après le traitement. Les substances utilisées s'éliminent très rapidement. Mais aucune variation du taux de la séro-agglutination ne survint au cours des trois épreuves.

La vache IX fut la seule qui avorta parmi celles du lot II. Cet accident se produisit en novembre, quelques jours avant le terme.

Chez toutes les vaches qui ont avorté au cours de l'année 1929 l'infection préexistait et elle ne s'atténua pas à la suite des injections intraveineuses de gonacrène ou de mercurochrome.

Un autre fait pouvait encore être rapporté au traitement. C'est celui que l'on constate dans toute enzootie d'étable et que certains auteurs ont attribué bien souvent au traitement qu'ils tentaient. Nous avons constaté en montrant quelles vaches ont avorté, en disant à quelle période de leur gestation l'accident s'était produit, que les derniers avortements étaient survenus pendant les derniers mois de la gestation (fin du septième et huitième mois) alors que nous savions que les premiers avortements s'étaient déclarés au cinquième ou sixième mois. Ce serait une erreur de vouloir faire de ce retard à l'avortement le résultat d'une action thérapeutique. C'est un fait bien connu dans l'avortement épizootique des bovidés mais ce n'est pas une règle absolue. Dans l'étable nous connaissons des vaches qui ont avorté plusieurs fois et toujours à la même période de leur gestation. D'autres ont avorté les deux premières fois à 7 mois et la troisième fois à 5 mois. Pour ces raisons

nous ne croyons pas pouvoir faire des circonstances précédentes le signe de l'établissement d'une certaine immunité. C'est une simple constatation que de nombreux praticiens ont faite qui vaut souvent pour une seule vache et pour les avortements successifs qui surviennent dans une même étable.

Il n'y avait pas lieu d'en tenir compte dans les résultats mais de la signaler.

b) Rapport du taux des réactions de séro-agglutination avec les avortements:

Comme nous l'avons fait pour les vaches stériles traitées il nous paraît utile de donner les rapports de la variation du taux des séro-agglutinations avec les avortements.

Les taux des séro-agglutinations se sont montrés élevés dès la première épreuve du 13 janvier 1929, 9 vaches avaient un taux maximum d'agglutination égal à 1 pour 1.000 et 6 à 1 pour 500.

Nous étions assurés que nous avions affaire à une étable profondément infectée et que nous assisterions encore à des avortements.

Si le seul fait d'obtenir des séro-agglutinations positives indique la possibilité d'avortements, nous constatons, par contre, comme l'ont démontré plusieurs auteurs, que les variations de ce taux d'agglutination pour un même animal n'a aucune signification. Pour la vache 1 en nous guidant sur les variations de son taux d'agglutination, nous aurions ainsi prévu l'accident parce que ce taux, à 1 pour 500 le 3 mars, est passé à 1 pour 1.000 le 5 mai, alors qu'elle était au septième

mois de sa gestation. De même pour la vache 6 dont le taux d'agglutination s'est élevé après l'épreuve de janvier.

L'inverse a eu lieu pour la vache 10 dont le taux a été constant et égal à 1 pour 500. Pour cette vache nous n'aurions pu prévoir, en nous basant sur ces taux d'agglutination successifs, son avortement pour le mois de juin. Des vaches qui ont eu un taux d'agglutination à 1 pour 500 puis à 1 pour 1.000 ont vêlé normalement.

Cette variation du taux d'agglutination ne doit donc pas intervenir dans le pronostic individuel que nous demande souvent d'établir l'éleveur.

Après une réaction négative nous signalerons qu'une vache (7) a avorté en 1928.

c) A quoi correspond le taux des réactions de séro-agglutination?

Nous venons de montrer qu'il ne mesurait pas l'infection qui provoque l'avortement.

La présence des agglutinines spécifiques en plus ou moins grande quantité dans le sérum sanguin traduit soit la présence du bacille dans l'organisme maternel, soit une réaction de défense de celui-ci, c'est-à-dire une tendance à l'immunité.

Dans l'avortement épizootique il y a lieu de distinguer deux sortes d'infection. Quand nous disons qu'il y a infection nous entendons désigner uniquement celle qui provoque l'avortement ou tout au moins celle qui crée les lésions des enveloppes fœtales, celles qui, comme l'écrivait notre maître M. le Professeur Moussu,

va envahir et désorganiser l'appareil radiculaire représenté par le placenta et les enveloppes du fœtus.

La seconde infection est celle de la mère. Dire qu'une vache est infectée par le bacille de BANG ne signifie pas qu'elle est malade, que l'infection a apporté chez elle quelques troubles graves. C'est simplement désigner son état particulier de porteur de germes que nous plaçons dans les stades intermédiaires qui relient l'état physiologique à l'état pathologique. De plus nous tenons à distinguer parmi ces porteurs de germes, ceux qui hébergent des bacilles non pathogènes pour eux, bacilles qui ne peuvent être le point de départ d'une maladie pour l'organisme qu'ils pénètrent. C'est l'infection tolérée de MOUSSU que nous différencions de l'infection latente qui peut sous l'influence de certaines conditions provoquer une « rechute » chez le porteur de germes.

D'après cela nous considérons la séro-agglutination comme l'épreuve témoin de l'infection tolérée de la mère; c'est la réaction d'imprégnation de MOUSSU. D'ailleurs les taux que nous avons constaté ont varié beaucoup, soit sur les vaches gravides, soit sur les autres. Ils s'élèvent, s'abaissent ou deviennent négatifs en suivant sans doute des facteurs propres aux réactions de l'organisme maternel et indépendamment du degré d'infection des enveloppes fœtales.

Si la réaction de séro-agglutination témoignait en faveur d'une réaction de défense de l'organisme maternel contre les germes pathogènes pour les enveloppes fœtales, pourquoi un taux élevé de cette réaction ne correspondrait-il pas à une immunité plus grande et n'aiderait-il pas le praticien à donner un pronostic favo-

nable ? Il n'en est rien. Les avortements se produisent et se renouvellent à des taux variables positifs ou négatifs.

Nous savons enfin que l'organisme des génisses et des jeunes veaux se débarrassent rapidement de brucella abortus. Chez le veau né de mère infectée et nourri par elle on observe couramment un pouvoir agglutinant élevé. Mais il suffit après le sevrage de le séparer de la mère pendant quelques mois pour que toute trace de valeur agglutinante du sang disparaisse.

L'organisme des adultes n'est d'ailleurs pas plus réceptif pour le bacille de BANG, s'il était réceptif pourquoi les femelles seraient-elles plus souvent infectées que les mâles ? Pourquoi l'infection des génisses vierges s'éteint-elle spontanément ? Pourquoi, comme le dit RINJARD, que même introduit expérimentalement dans l'utérus vide le bacille de BANG y disparaît-il rapidement ? C'est parce que ces organismes ne sont pas réceptifs.

Quand une maladie apparaît chez un individu, c'est à la suite d'une infection massive, pendant un état de moindre résistance de son organisme envers les microbes pathogènes. Or, si nous admettons que le bacille de BANG est pathogène pour l'organisme maternel, l'état de maladie doit apparaître sur des animaux affaiblis ou déprimés par une autre affection.

Nous constatons au contraire que l'avortement frappe aussi fréquemment les vaches en parfait état de santé que les vaches maigres ou malades.

Nous serions tenté d'accorder aux bovins une immunité naturelle qui certainement ne s'atténue pas chez les adultes.

L'absence de réceptivité de l'organisme maternel entraîne l'inexistence d'une immunité acquise dont la réaction de séro-agglutination serait le témoin. Celle-ci révèle donc seulement la présence de *brucella abortus* dans les tissus de la mère. Si ces réactions de séro-agglutination ont persisté après les injections intraveineuses de gonacrine et de mercurochrome c'est que ces substances introduites à une dilution qui possédait encore un pouvoir bactéricide puissant envers les germes n'ont pu les détruire. Les localisations disséminées du bacille de BANG dans l'organisme (mamelles et ganglions supra-mammaires) en sont peut être la cause.

VI. — LES ÉCHECS DE LA CHIMIOTHÉRAPIE CONTRE L'AVORTEMENT ÉPIZOOTIQUE ET SES RÉSULTATS DANS LES SEPTICÉMIES INTERMITTENTES DE L'HOMME.

Nos résultats correspondent à ceux obtenus par LISBONNE et BALMÈS qui n'ont pu stériliser l'infection expérimentale des chèvres et des brebis malgré les doses importantes, répétées, des substances utilisées. Ils sont identiques à ceux qu'a observés HUDDLESON qui n'avait remarqué aucune variation de taux de la séro-agglutination, ni la stérilisation de l'organisme maternel contrôlé par l'élimination du bacille par le lait.

Il nous faut enfin rapprocher ces résultats des guérisons obtenues chez l'homme dans la gonococcie et en particulier dans la fièvre ondulante. Nous remarquerons tout d'abord que ces guérisons sont apparues chez les individus atteints d'une maladie bien caractérisée,

présentant des symptômes définis, gonorrhée dans la blennorragie, fièvre, sueurs, asthénie dans la fièvre ondulante et dans les méningococcies, localisations particulières, spéciales à chacune de ces affections.

L'avortement épizootique ou mieux maladie de BANG des bovidés est pour les uns une maladie nettement caractérisée, mais sans symptômes qui permettent de la décèler, à part les avortements possibles mais non obligés. On lui reconnaît uniquement des localisations spécifiques arthrites et stérilité avec lésions de l'endomètre ou des ovaires. Considérée comme telle nous aurions dû observer sinon la disparition des avortements au moins des guérisons de la stérilité. Si nous n'avons pas constaté de telles améliorations c'est qu'il faut faire de cette maladie de BANG une maladie des enveloppes fœtales uniquement qui sera le point de départ des complications multiples dues aux infections secondaires. On comprend alors l'échec de la chimiothérapie impuissante à réparer les vastes lésions qui s'étaient produites sur le placenta ou venue trop tôt et permettant à l'infection de s'établir ensuite.

La chimiothérapie des septicémies intermittentes fait disparaître tous les symptômes caractéristiques de ces maladies. Elle redonne au malade son état normal, aucune donnée expérimentale ne permet d'affirmer la guérison bactériologique. Il n'y a pas cette stérilisation de l'organisme que l'on peut attendre de la chimiothérapie. Chez l'homme certains cas de fièvre de malte ont récidivé après la guérison clinique. AUBERT et LISBONNE signale le cas d'un malade qui fit une rechute après une forte fatigue physique. JANBON signale l'augmentation

considérable du taux limite de l'agglutination 1/500^e avant le traitement au delà de 1/2.000^e après guérison.

Les échecs de la chimiothérapie dans la blennorragie chronique sont communs. Monsieur RAYMOND MOUSSU et nous même avons déjà écrit : « L'absence de guérison bactériologique paraît bien être la marque générale de la chimiothérapie et qu'il s'agisse de syphilis, de paludisme, de piroplasmose, on ne peut parler que de la guérison clinique des malades qui restent porteurs de germes. Il en est vraisemblablement de même dans la fièvre ondulante de l'homme où les malades guéris sont transformés en porteurs de germes comme le sont d'emblée les bovidés dans l'avortement épizootique, les chèvres et les brebis dans le mélitococcie expérimentale. A ce stade commun aux brucelloses humaines et animales la chimiothérapie se montre impuissante et les résultats, suivant les espèces, ne sont paradoxaux qu'en apparence.

Devant la faillite de toutes les méthodes thérapeutiques utilisées jusqu'ici (vaccinothérapie, prémunition condamnée par le Congrès international vétérinaire de Londres de 1930) (1) chimiothérapie, une seule méthode demeure pour combattre l'avortement épizootique, c'est la prophylaxie hygiénique. Elle est placée à la base de toutes les autres méthodes parce qu'elle donne des résultats. L'unique moyen de la réaliser est, l'établissement de locaux spéciaux, là où il est possible de les aménager, ou, avec moins de frais, le simple isolement de toute vache à terme, ou prête à avorter (quand on s'en aperçoit à temps) dans une étable réservée à cet effet. Selon

(1) Cotton, Seddon, Macek, Connaway, Holth.

l'expression de notre maître le Professeur LESBOUYRIES *la création de maternité dans chaque ferme* est la première mesure à prendre pour combattre avec efficacité l'avortement épizootique des bovidés et la maladie des nouveau-nés.

La prophylaxie hygiénique seule est indiquée par l'unanimité des savants. C'est notre devoir de l'imposer aux éleveurs.

N° BY AGE	ÉTAT AU MOMENT DU TRAITEMENT	RÉACTIONS DE SÉRO-AGGLUTINATION				ÉTATS ULTÉRIEURS AU TRAITEMENT	AVORTEMENTS ET CAS DE STÉRILITÉ ANTÉRIEURS AU TRAITEMENT	ACCOUCHEMENTS A TERME
		MARS 1928	JANV. 1929	MARS 1929	MAI 1929			
1 5 ans	4 ^e mois de la 3 ^e gestation	»	4/1000	4/500	1/1000	avorte en mai 1929		mai 1927 avril 1928
2 3 ans	vide stérile	+	4/500	1/1000	4/1000	stérile abattue en juin 1929	janvier 1928 6 ^e mois de sa 1 ^{re} gestation stérile depuis janvier 1928	
3 8 ans	5 ^e mois de la 7 ^e gestation	+	4/1000	1/1000	4/500	vèle le 30 mai 1929		3 sans renseignements mai 1926, avril 1927 juillet 1928
4 7 ans	6 ^e mois de la 5 ^e gestation	+	1/1000	4/500	1/1000	vèle le 5 avril 1929		juillet 1925 septembre 1926 juillet 1927, juin 1928
5 3 ans	vide stérile	+	4/1000	1/500	1/500	Commence sa 2 ^e gestation en juillet 1929	février 1928, 6 ^e mois de sa 4 ^e gestation stérile depuis février 1928	
6 3 a. 1/2	vide stérile	-	1/500	4/1000	4/1000	commence sa 3 ^e ges- tation en février 1929 avorte en sept. 1929	stérile depuis octobre 1928	septembre 1927 août 1928
7 2 a. 1/2	3 ^e mois de la 2 ^e gestation	-	1/1000	1/1000	4/1000	vèle le 26 juillet 1929	août 1928, 7 ^e mois	

9 5 a. ½	vide stérile	+	471000	— 1/30	stérile du 3 décembre 1928 au 3 mars 1929 véle le 2 décemb. 1929 4 ^e gestation	stérile de janv. à juillet 1928 novembre 1925, 5 ^e mois décembre 1927, 7 ^e mois stérile de décembre 1925 à mai 1927 septembre 1928, 5 ^e mois	
10 2 ans	2 ^e mois de la 2 ^e gestation	+	47500	47500	avorte en juin 1929	août 1928, 6 ^e mois de sa 4 ^e gestation	
11 4 ans	vide stérile	+	47500	471000	stérile abattue en juin 1929	stérile depuis son 1 ^{er} vêlage	février 1927
12 5 ans	6 ^e mois de la 4 ^e gestation	+	471000	47500	vendue		juillet 1926, juin 1927 mai 1928
13 7 a. ½	2 ^e mois de la 6 ^e gestation	+	471000	47500	vêle le 10 août 1929	janvier 1925, 8 ^e mois de sa 2 ^e gestat ou stérile de janvier à novembre 1928	mars 1924, févr. 1926 janvier 1927 novembre 1927
14 6 a. ½	vide stérile	+	47500	471000	vêle le 10 janvier 1930	stérile de se: tembre 1928 à avril 1929	mars 1924, déc. 1925 janvier 1927, déc. 1927 septembre 1928
15 5 ans	6 ^e mois de la 5 ^e gestation	+	471000	47000	vêle le 5 mars 1929	juin 1925 après saillie précoce avril 1927, 8 ^e mois mars 1928, 8 ^e mois	juin 1926

Tableau résumant l'évolution de l'avortement épizootique sur les animaux du Lot I

Conclusions

I. — L'importance des pertes causées par l'avortement épizootique des bovidés, l'extension de la fièvre ondulante d'origine bovine, les échecs des méthodes de vaccination et de prémunition indiquaient de reprendre l'étude de la chimiothérapie de la maladie avec des procédés nouveaux.

II. — Les résultats de la chimiothérapie des septicémies intermittentes de l'homme: gonococcie, méningococcie et fièvre ondulante commandaient l'essai du chlorhydrate de diaminométhylacridine et du mercurochrome 220 contre l'avortement épizootique des bovidés.

III. — Les injections intraveineuses utilisées n'ont donné lieu à aucun accident secondaire grave. La gonacrine et le mercurochrome 220 n'exercent aucune influence sur l'évolution de la maladie dans une étable. La diminution du nombre des avortements n'est pas une conséquence du traitement.

IV. — Les deux substances sont impuissantes à stériliser les organismes infectés et à faire disparaître le pouvoir agglutinant du sérum sanguin.

Elles ne modifient pas l'état des animaux.

V. — Le taux des réactions de séro-agglutination n'a pas varié après les injections intraveineuses.

VI. — L'échec de la chimiothérapie de l'avortement épizootique nous fait envisager la maladie comme une affection spécifique des enveloppes fœtales donnant des complications dues à des infections secondaires atteignant la vache ou le fœtus.

VII. — La chimiothérapie de la fièvre ondulante n'apporte qu'une guérison apparente. L'organisme n'est pas stérilisé à la suite du traitement. Les individus guéris de fièvre ondulante sont comparables au point de vue bactériologique et sérologique aux bovins des étables infectées par *brucella abortus*. Le bon état général est constant et se maintient excellent dans les deux cas.

VIII. — Aucun traitement n'est à tenter sur ces sujets.

IX. — La lutte contre l'avortement épizootique ne peut être basée que sur des mesures hygiéniques rigoureuses.

Vu, le Doyen :

BALTHAZARD.

Vu, le Président :

A. LEMIERRE.

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

S. CHARLÉTY.

Bibliographie

- ALLARY. — De l'avortement épizootique des bovidés, *thèse vétérinaire*, Toulouse, 1927.
- ANGERSTEIN. — Traitement de l'avortement infectieux par les injections phéniquées. *Monatschrift für praktische Tierheilkunde* n° 9, 1892.
- ARBORVAL (Hurtrel d'). — Avortement. *Dictionnaire de médecine et d'hygiène vétérinaire*, 1838, p. 193.
- ARDIN-DELTEIL. — *Archives de l'Institut Pasteur d'Algérie*, septembre 1926, p. 457.
- BANG. — *Deutsche Tierärztliche Wochenschrift* n° 1, 1897.
- BARGER. — *Journal of the American veterinary medical association*, janvier 1928.
- BARNER et CHURCH. — La maladie de BANG en Pensylvanie. *Journal of the american veterinary medical association*, mars 1928.
- BARRIER. — *Recueil de médecine vétérinaire* 1898, p. 404.
- BELYEA. — Infection par *Brucella abortus* chez une femme. *Journal of the american medical association*, 7 mai 1927.
- BEVANS. — Une méthode rapide de séro-diagnostic de l'avortement infectieux des bovidés. *The veterinary journal*, février 1928.

- BIANCHINI. — Le comportement des bacilles abortus et mélitensis vis-à-vis de quelques produits chimiothérapiques in vitro. *La nuova veterinaria*, 15 octobre 1929, p. 290.
- BLUMMER. — Fièvre ondulante aux Etats-Unis. *Annals of internal médecine*, août 1928.
- BOOK et CARPENTIER. — *Journal of infections Diseases*, 1928, p. 327.
- BOULEY. — *Recueil de Médecine vétérinaire* 1874, p. 81 et 176.
- BOURNAY et V. ROBIN. — De l'avortement. *Obstétrique vétérinaire*, 2^e édition, 1923, p. 332.
- BRAUER. — *Journal de médecine vétérinaire et de zootechnie*, 1891, p. 287.
- BRIMONT. — La fièvre de malte et son traitement par la trypaflavine en injections intraveineuses. *La clinique*, juin 1929, p. 224.
- BRINET. — *Thèse Vétérinaire*, Paris 1929.
- BURNET. — Impossibilité de vacciner les chèvres contre le micrococcus mélitensis même par des doses énormes de vaccin. *Archives de l'Institut Pasteur de Tunis*, mars 1928.
- BURNET. — Bacille abortif et micrococcus mélitensis. *Comptes rendus de l'Académie des Sciences*, 30 octobre 1922.
- BURNET. — *Archives de l'Institut Pasteur de Tunis*, juin 1926, pages 132-144.
- CARPENTER. — *Journal of the american veterinary medical association*, janvier 1927, p. 459.
- CARPENTER et BECKER. — Brucella abortus dans le lait de 50 troupeaux alimentant la ville de New-

- York. *The Cornell veterinarian*. Avril 1927, p. 236.
- CHARLES J. A. et S. A. WARREN. — Un nouveau cas d'infection à brucella abortus chez l'homme. *The Lancet*. 23 février 1929.
- CHAVANY A., A. ARNAUDET et GAILHARD. — La trypaflavine intra-rachidienne dans la méningite cérébro-spinale. *Société Médicale des Hôpitaux de Paris*. 12 juillet 1929.
- COSTE P. — *Paris Médical*, 22 décembre 1928.
- COTTON. — Bacille abortif chez l'espèce porcine. *J. of the American veterinary, medical association*, novembre 1922.
- CRUZEL. — Avortement. *Journal de médecine vétérinaire théorique et pratique*. Mai 1832.
- CURSHMANN. — Données cliniques sur l'infection de Bang chez l'homme. *Médizinische Klinik*, 15 mars 1929.
- DARRE H., ALBOT BERDET et A. LAFAILLE. — Chimiothérapie de la septicémie méningococcique subaiguë (forme pseudo palustre) par les injections intraveineuses de trypaflavine. *Comptes rendus de la Société de biologie*, 15 déc. 1928.
- DARRE H. et A. LAFAILLE. — *Bulletin de l'Académie de Médecine*, 16 octobre 1928.
- DAVID Ch. — Les échecs de l'acridinothérapie dans le traitement de la blennorragie. *La Presse Médicale*, 19 février 1930, p. 257.
- DEBOSSO et BERNARD. — *Gazette des Hôpitaux*, 4 février 1928.

- DOMINGO et LOPEZ. — *Comptes rendus de la Société de biologie*, 1925. Tome XCII, p. 809.
- DUBOIS. — La fièvre de malte chez les animaux domestiques. *Revue Vétérinaire*, 12 mars 1911, p. 129.
- DUCAMP, JANBON et L. GONDARD. — *La Presse Médicale*, n° 15, 20 février 1929.
- ERHLICH. — *Deutsche tierärztliche Wochenschrift*, 26 juin 1926.
- ESCOMEL. — Le traitement de typhus exanthématique par les injections endoveineuses de mercurochrome 220. *Presse Médicale*, 13 octobre 1928.
- FADYEAN M. — *Journal of comparative pathology and Therapeutic*, 1913, p. 112, 142, 160, 170, 192.
- FADYEAN M. — *Journal of comp. path. and therap.*, mars 1921, p. 48, 53, 63, 105, 191.
- FAFIN. — Avortement épizootique. Traitement par les injections sous-cutanées d'acide phénique à 2 %. *Recueil de Médecine Vétérinaire*, 1905, p. 356.
- FISCH BLOYD DELEZ. — Report of experimental Work in the controle of bovine infection. *Journal of the American veterinary medical association*, août 1924.
- FLAHAUT. — *Revue vétérinaire*, p. 640, 1897.
- FLEISCHMANN et RADDATZ. — Une infection alimentaire avec le bacille abortus de BANG. *Deutsche medizinische Wochenschrift*, 17 mai 1929.
- FONTANEL-GOÜELL. — Fièvre de Malte et gonacrine. *Presse Médicale*, 4 janvier 1930, p. 25.
- FOURNEAU. — *Biologie Médicale*, septembre 1924, p. 328.

- GALTIER. — Avortement infectieux. *Journal de Médecine Vétérinaire et de zootechnie*, 1890, p. 521.
- GENIN. — Avortement épizootique. Les injections d'eau phéniquée. *Journal de Médecine vétérinaire et de zootechnie*, 1897.
- GUILLEREY. — *Archives für Wissenhafte und praktische Tierheilkunde*, décembre 1902.
- GILTMER, HUDSLESON et TWED. — Le rôle de la mamelle et de sa sécrétion dans la dissémination de l'avortement épizootique. *J. of the american veterinary medical association*, novembre 1922.
- HARDY A. V. — Fièvre ondulante étiologie épidémiologie et diagnostic au laboratoire. *Journal of the american medical association*, vol. 43, p. 891.
- HARRISSON et G. WILSON. — L'existence possible en Grande-Bretagne d'une maladie due à l'infection par *Brucella abortus*. *The Lancet*, 29 décembre 1928.
- HARROLD AMOSS et MARY H. POSTON. — Fièvre ondulante de Malte. Isolement des brucella des matières excrémentitielles. *Journal of the american medical association*, 20 juillet 1929.
- HAUDUROY. — *Revue de Pathologie comparée et d'Hygiène générale*, 20 mai 1929, p. 473.
- HEGLER. — Infections par bacillus abortus BANG observées chez l'homme. *Die Medizinische Welt*, 27 juillet 1929, p. 1072.
- HILL et COLSTON. — L'action bactériostatique de l'urine après les injections intraveineuses de mercurochrome chez les lapins normaux. *Bull. John*

- Hophins. Hospital par Chemical abstracts*, 1923, p. 3895.
- HODOSY. — Affinité du tissu testiculaire pour l'action pathogène du bacille de l'avortement de BANG. *Közlemenyek az összehasonlító élet es körtan köréből*, vol. XXI, 1929, p. 146.
- HOFFMANN. — Acriflavine dans la fièvre ondulante. *Journal of the american medical association*, juin 1929, p. 2167.
- HOLTUM. — La double intradermo réaction dans le diagnostic de l'avortement contagieux des bovidés. *The journal of comparative pathology and therapeutic*, mars-juin 1928.
- HUDDLESON. — La valeur thérapeutique de la proflavine et de l'acriflavine dans l'avortement épizootique. *Journal of the american veterinary medical association*. Vol. LXXI, mai 1927, p. 231.
- HUDDLESON et CARLSON. — *Journal of the american veterinary medical association*. Janvier 1928.
- HUDDLESON, TORREY et CARLSON. — Séro-diagnostic dans la maladie de BANG. *Journal of the american veterinary medical association*. Mars 1928.
- IVOR DAVIES et CAMPBELL ANDERSON. — Infection à brucella abortus chez l'homme. *The British medical Journal*, 6 juillet 1929.
- IZAR. — Chimiothérapie de la mélitococcie. *Rassegna intern di clin. Thérap.* T. VI, n° 11, novembre 1927.
- IZAR. — Fièvre ondulante et chimiothérapie. *Seuchenbekämpfung*. T. V, 1928, p. 147.

- JANBON. — Un nouveau cas de fièvre ondulante rapidement guéri par la gonacrine. *Presse Médicale* n° 57, 17 juillet 1929, p. 933.
- JANBON et BALMES. — *Presse Médicale*, 13 novembre 1929, page 1483.
- JANBON et DUPONNOIS. — Fièvre ondulante de longue durée avec déterminations ostéoarticulaires persistantes traitée par la gonacrine. *La Presse Médicale* n° 15, 20 février 1929, p. 242.
- JAUSSON, DIOT et VOUREXAHIS. — Essais de chimiothérapie intraveineuse de la blennorragie par le chlorhydrate de diamino-méthylacridine. *Bulletin de l'Académie de Médecine* 1925, p. 618.
- JAUSSON et MACERON. — Le coup de lumière acridinique action de la résorcine. *Presse Médicale* du 5 août 1925, p. 1050.
- JAUSSON, VAUCEL et DIOT. — L'acridinothérapie des affections gonococciques. *Presse Médicale* du 13 février 1926.
- JAUSSON, VAUCEL et DIOT. — L'acridinothérapie des affections gonococciques, son intérêt, son avenir. *Presse Médicale* du 26 juin 1926, p. 804.
- JAUSSON, PECKER et MEIRSEMAN. — Infections biotropiques et associations morbides, essais d'interprétation des maladies secondes. *Presse Médicale*, 3 décembre 1927, p. 1473.
- JAUSSON, PECKER et LENEGRE. — *La Presse Médicale* du 12 décembre 1928, page 1586.
- M. KRISTENSEN et PER HOLM. — Recherches bactériologiques et statistiques sur la fièvre ondulante au

Danemark. *Zentralblatt für Bakteriologie*.
T. XII, 28 mai 1925.

KRITSCHIEWSKI et HERONIMUS. — Sur l'action des dérivés de la quinine et de l'acridine sur bacillus abortus BANG. *Archiv. für wissenschaftliche und praktische tierheilkunde*, 24 novembre 1928, page 519.

KURTSTEINER. — *Munschene Tierarztliche Wochenschrift* 1926, pages 73-74.

LECLAINCHE. — Notes sur l'avortement épizootique des vaches et sur la stérilité qui en dérive. *Recueil de médecine vétérinaire*, 1888, page 336.

LEDoux, ARCHER et CLERC. — *Société médicale des Hôpitaux*. Février 1928.

LEFUR. — A propos des échecs de l'acridinothérapie dans le traitement de la blennorrhagie chronique. *Bulletin et mémoires de la Société de Médecine de Paris*. 8 février 1930, page 76.

LEMIERRE. — Notes sur l'emploi de la trypaflavine dans les affections graves. *Paris Médical*, 5 décembre 1925, page 471.

LESBOUYRIES. — Prophylaxie de la maladie des nouveau-nés. *Revue de Zootechnie*, août 1928, page 69.

LIENGME. — La toxicité de la trypaflavine. *Schweizerische medizinische Wochenschrift*, 21 septembre 1929. T. LIX n° 38.

LISBONNE et AUBERT. — Deux cas de fièvre ondulante traités par la gonacrine. *Presse Médicale*, n° 15; 20 février 1929, page 242.

- LISBONNE et BALMES. — Chimiothérapie de la mélitococcie expérimentale par les dérivés de l'acridine. *Comptes rendus de la Société de biologie*, 22 novembre 1929, page 573.
- LISBONNE, DURAND et JANBON. — Vaccinothérapie et chimiothérapie de la fièvre ondulante. XX^e Congrès français de Médecine de Montpellier. *Presse Médicale*, 13 novembre 1929, p. 1483.
- MESSIERI. — L'infection mélitensique de l'homme d'origine bovine, *La Nuova veterinaria*, 15 janvier 1928, page 3.
- G. MOUSSU. — L'avortement épizootique. *Recueil de médecine vétérinaire*, 1915, p. 554.
- G. MOUSSU. — Sur l'avortement épizootique des vaches. *Recueil de médecine vétérinaire*, 15 juin 1924, page 324.
- G. MOUSSU. — *Rapport présenté aux journées agricoles du Calvados*, novembre 1928.
- G. MOUSSU et R. MOUSSU. — *Traité des maladies du gros bétail*. 5^e édition Vigot 1928, page 671.
- R. MOUSSU. — L'avortement épizootique des bovidés et sa prophylaxie. *Recueil de médecine vétérinaire*, juin 1928, p. 328.
- R. MOUSSU et P. COURTEHOUX. — Essais de chimiothérapie de l'avortement épizootique des bovidés. *Recueil de médecine vétérinaire*, avril 1930, page 185.
- NAGORSEN. — Contribution à l'infection par le bacille de BANG chez l'homme. *Medizinische Klinik*, 3 mai 1929.

- NOCARD. — Recherches sur l'avortement épizootique des vaches. Rapport à M. le Ministre de l'Agriculture. *Recueil de Médecine vétérinaire*, 1886, pages 669 et 890.
- NOCARD. — La prophylaxie de l'avortement épizootique. *Recueil de médecine vétérinaire*, 1888, p. 363.
- NUESCH. — Traitement de l'avortement infectieux par l'acide phénique. *Schweizer Archive für Tierheilkunde*, n° 5, 1908.
- OEBMITZ et LIOTARD. — Autosérothérapie de la fièvre ondulante. *Société médicale des Hôpitaux de Paris*. Avril 1924.
- PANISSET. — Les rapports du microbe de la fièvre méditerranéenne et du bacille de l'avortement épizootique des bovidés. *Revue générale de médecine vétérinaire*, 15 juin 1923.
- PANISSET. — Le lait et l'avortement épizootique des bovidés, virulence et nocuité. *Le lait*, n° 32, 1924, page 124.
- PANISSET. — L'infection chez l'homme par le bacille de BANG. *Les cahiers de médecine vétérinaire*. Décembre 1929, page 173, n° 7.
- PARRERAS HORTA PAULO. — Traitement de la fièvre aphteuse. *Revista de zootchénia et veterinaria*, 1927, n° 3, pages 179-215.
- POPPE. — Le pouvoir pathogène du bacille de BANG chez l'homme. *Deutsche Tierärztliche Wochenschrift*. 24 novembre 1928, page 781.
- PRAUSNITZ. — Infection chez l'homme par bactérium abortus. *Medizinische Klinik*, 25 janvier 1929,

- PROSCHOLDT. — Sur la présence des bactéries de l'avortement de BANG dans le lait. *Zeitschrift für Fleisch and Milchygiene*, 15 mai 1929.
- RAILLET. — L'avortement infectieux. Résultats des récentes enquêtes danoises et anglaises. *Recueil de médecine vétérinaire*, 1895, page 424.
- RAILLET. — L'acide phénique contre l'avortement infectieux. *Recueil de médecine vétérinaire*, 1895, page 128.
- RAVINA A. — Les rapports entre la fièvre méditerranéenne et l'avortement épizootique. *Presse Médicale*, 25 juillet 1928, n° 5, p. 932.
- REILLY et P. COSTE. — Au sujet du traitement de quelques septicémies. *Le Bulletin médical*, n° 12, 1929, p. 326.
- RICHTER et DEMMEL. — Sur le traitement de la mammite streptococcique des bovins. *Berliner tierärztliche Wochenschrift*, 27 avril 1928, pp. 277-288.
- RINJARD. — L'avortement épizootique au cours de la maladie de BANG. *Revue de zootechnie*, mai 1926.
- RINJARD. — Id. Juillet 1926.
- RINJARD. — Id. Août 1926.
- RINJARD. — *Revue de Pathologie comparée*, 1925, p. 1070.
- RINJARD et HILGER. — Le bacille de BANG dans les maux de garrot. *Bulletin de l'Académie vétérinaire*. T. I^{er}, juillet 1928, p. 272.
- ROBIN V. — Avortement épizootique. *L'année obstétricale*, 1925, p. 227.
- SEDDON. — *Journal of comparative pathology and Therapeutic*, 1915, p. 20.

- SEDDON. — *Journal of the American veterinary medical association*, 1919.
- SETBON. — La mélitococcie et son traitement par le lait des chèvres. *Le Monde médical*, 15 juillet 1929, n° 752, p. 760.
- SEVAL. — Chimiothérapie au cours de la fièvre de malte. *Presse Médicale*, 15 décembre 1928, p. 1586.
- SILBERSTEIN. — Sur l'existence des infections humaines par bacillus abortus BANG dans la province de Brandebourg. *Deutsche Médizinische Wochenschrift*, 2 août 1929.
- TAPIA MARTIN DE NICOLAS. — Sur la différenciation du micrococcus mélitensis et du bacillus abortus par l'agglutination. *Comptes rendus de la Société de biologie*, 1926, tome XCV.
- TODD A. T. — Un cas d'infection à bacillus abortus en Angleterre. *The Lancet*, 23 février 1929.
- E. TRUC. — Remarques histophysiologiques sur l'élimination de quelques substances fluorescentes par le rein et épreuves fluoroscopiques de la perméabilité rénale. *Comptes rendus de la Société de Biologie*, 15 décembre 1928, p. 1847.
- SCELLHASE. — *Berliner Tierärztliche Wochenschrift*, 15 juin 1926.
- E. H. SCKOCKER. — Traitement de la mammite gangréneuse au moyen de la solution de proflavine. *The North american veterinarian*. Janvier 1928, vol. IX, n° 1, p. 39.
- SCHUBERT. — La chimiothérapie de l'avortement infec-

tieuse de BANG. *Deutsche tierärztliche Wochenschrift*, 2 novembre 1929.

SCHWARTZ et DAVID. — L'action du mercurochrome 220 sur le gonocoque. *J. of the american medical association*, 1921, pp. 844-848.

SCHWARTZ. — Présence des bactéries de l'avortement de BANG dans le lait. *Zeitschrift für Fleisch und Milchhygiène*, 15 février 1929.

URBAIN et CHAILLOT. — Essais de chimiothérapie de l'infection streptococcique expérimentale du lapin. *Recueil de médecine vétérinaire*, décembre 1929, page 911.

VALLÉE. — *Conférence aux journées vétérinaires de mai 1927.*

VAN DEN HOEDEN. — Transmission à l'homme de brucella abortus. *Tijdschrift voor Diergeneeskunde*, 1^{er} mars 1928.

VAN GOIDSENHAVEN. — Directives pour la lutte contre l'avortement épizootique maladie de BANG. *Annales de médecine vétérinaire*, août-septembre 1929.

VAN SACEGHEM. — Le formol-vaccin contre l'avortement épizootique des bovidés. *Comptes rendus de la Société de Biologie*, 9 octobre 1926.

VEILLON, R. MARTIN et E. ROUX. — Un nouveau cas de septicémie à méningocoques à type pseudo palustre guéri par la chimiothérapie acridinique. *Société médicale des Hôpitaux de Paris*, 1925, p. 1343.

- J. VIDAL MIMME. — L'avortement épizootique et ses rapports avec la fièvre ondulante de Malte de l'homme. *Revista de hygiène y sanidad pecuarias*. Avril 1927, p. 265-281.
- J. VIDAL et ABELLA. — La différenciation du micrococcus mélitensis et du bacille de BANG par les agglutinines. *Comptes rendus de la Société de Biologie*, n° 29, 1928, p. 1271.
- VIGNES. — Les brucelloses en pathologie obstétricale humaine. *Presse Médicale*, 21 septembre 1929.
- VINCENT. — Sur la prophylaxie de la fièvre ondulante. *Recueil de médecine vétérinaire*, 15 octobre 1922, p. 557.
- VINCENT et COLLIGNON. — Sur l'immunisation active de la chèvre contre la fièvre de malte. *Comptes rendus de la Société de Biologie*, novembre 1920.
- WHITE. — Nouveaux mercuriaux organiques et leurs applications thérapeutiques. *Industrial and Trimeering Chemistry*, octobre 1924.
- WILLIAMS. — Contrôle de l'avortement épizootique dans un troupeau par la vaccination avec les bacilles vivants. *The North American Veterinary*, juillet 1922.
- WILLIAMS. — La signification de la durée de la gestation chez la jument et chez la vache. *The Cornell veterinarian*, octobre 1927.
- WILLIAMS. — *The North American veterinarian*, janvier 1927.
- WILLS WITMANN. — Le mercurochrome 220 soluble dans

le traitement de la blennorrhagie chronique et ses complications. *Journal of the American medical association*, vol. 12, n° 1, juillet 1924.

ZWICK. — *Journal of comparative Pathology an therapeutic*, 1913, p. 13.

Table des Matières

	Pages
INTRODUCTION	
Intérêt actuel de l'avortement épizootique des bovidés....	9
CHAPITRE I	
Les traitements utilisés	15
Justification du traitement chimiothérapique.....	29
CHAPITRE II	
La Gonacrine	38
Le Mercurochrome 220	46
CHAPITRE III	
Chimiothérapie des septicémies intermittentes.....	51
Chimiothérapie des Brucelloses animales.....	63
CHAPITRE IV	
Observations	67
Commémoratifs	67
Interventions	70
Epreuves de vérification	76
Résultats	87
Interprétation des résultats	95
Les échecs de la chimiothérapie de l'avortement épizootique et ses résultats dans les septicémies intermittentes de l'homme	102
Tableau récapitulatif	106
CONCLUSIONS	109
BIBLIOGRAPHIE	111

